

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****Bescheinigung**

Die HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT in 65926 Frankfurt hat  
eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Corticoid-17,21-dicarbonsäureester sowie  
Corticosteroid-17-carbonsäureester-21-  
kohlensäureester, Verfahren zu deren Her-  
stellung und diese enthaltende Arzneimit-  
tel"

am 5. Oktober 1993 beim Deutschen Patentamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wie-  
dergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentan-  
meldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patentamt vorläufig die  
Symbole C 07 J 7/00 und A 61 K 31/57 der Internationalen  
Patentklassifikation erhalten.

München, den 14. Juli 1994  
Der Präsident des Deutschen Patentamts  
Im Auftrag

Lissner

Aktenzeichen: P 43 33 920.4

## Beschreibung

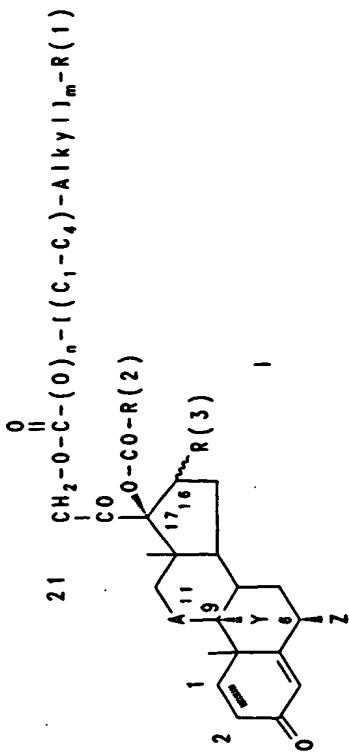
5 Corticoid-17,21-dicarbonsäureester sowie Corticosteroid-17-carbonsäureester-21-kohlensäureester, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel

10 Die Erfindung betrifft Corticoid-17,21-dicarbonsäureester sowie Corticoid-17-carbonsäureester-21-kohlensäureester der Formel I

R(1) A, Y, Z und R(3) wie in oben definiert,  
R(2) lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl oder

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I, bei welchem man

10 a) eine Verbindung der Formel II,



In welcher bedeuten:

A CHO und CHCl in beliebiger sterischer Anordnung, CH<sub>2</sub>, C=O, 9(11)-Doppelbindung

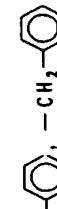
Y Wasserstoff, Fluor, Chlor

Z Wasserstoff, Fluor, Methyl

15 R(1) gegebenenfalls substituiertes oder anellierte Aryl, Hetaryl,  
wobei Aryl gesättigt, einfach oder mehrfach ungesättigt, durch weitere Alkylgruppen verzweigt, durch Heteroatome O, S, N insertiert oder substituiert ist,

20 n Null oder 1,  
m Null oder 1,  
R(2) lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl,  
R(3) Wasserstoff,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methyl.

30 umsetzt, wobei bedeuten:  
n Null,  
m Null oder 1, und



$[(C_1-C_4)\text{-Alkyl}]$  und  $R(1)$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und

$R(6)$  Cl, Br,  $O[CO(O)]_n$ - $[(C_1-C_4)\text{-Alkyl}]_m$ - $R(1)_1$ ,  $-O-C(O)CF_3$  oder ein anderes aktiviertes Säureradikal, oder

$a(2)$  mit einem Halogenenformat der Formel III,

in der

$n$  1,  
 $m$  Null oder 1,

$[(C_1-C_4)\text{-Alkyl}]$  und  $R(1)$  die oben angegebenen Bedeutungen haben und  $R(6)$  Cl, Br, J bedeuten, oder

$a(3)$  mit einer Carbonsäure der Formel III selbst, in der

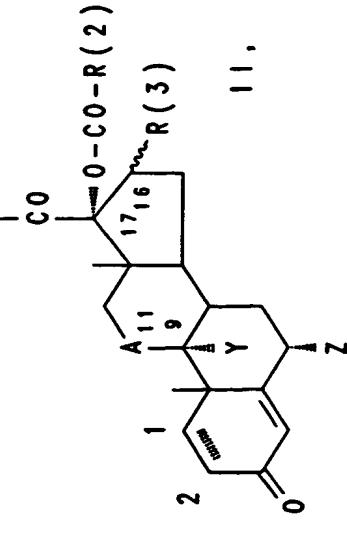
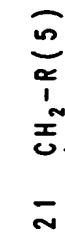
$R(6)$  OH und  
 $n$  Null sind,

und die weiteren Substituenten bei Formel III angegeben sind,

in Gegenwart Wasser abspaltender Reagenzien (DCCl etc.) umgesetzt

oder daß man

b) Verbindungen der Formel II,



25

30

in der  $R(5) = Br, J$ , eine Sulfonsäurearyl- oder -alkylestergruppierung ist und die weiteren Substituenten die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Salz, vorzugsweise K- oder Na-Salz oder einem Trialkylammoniumsalz, einer Carbonsäure der Formel III,



III

in der

$R(6)$   $(MeO)^\circ$  und  
n Null bedeuten,

und die weiteren Substituenten die bei Formel III angegebenen Bedeutungen haben,

umgesetzt,  
wobei Me vorzugsweise das Kation eines Alkalialzes oder eines Trialkylammoniumsalzes ist.

Die als Ausgangssubstanzen benötigten Steroid-17-carbonsäureester mit freier 21-Hydroxylgruppe der Formel II ( $R(5) = OH$ ) sind in der Regel bekannt oder werden nach bekannten Verfahren hergestellt.

20

Die Steroid-17-carbonsäurester mit  $R(5)$  gleich Br, J,  $-OSO_2$ -Aryl,  $-OSO_2$ -Alkyl in Formel II sind in der Regel bekannt oder werden nach bekannten Verfahren hergestellt, z. B. in Analogie zu entsprechenden Corticoid-17-alkylcarbonat-21-Verbindungen nach der US-Patentschrift 4 377 575 (HOE 781F 082) und der europäischen Offenlegungsschrift 470 617 (HOE 901F 241). Hierbei kommen die 17-Carbonsäureester folgender Corticosteroide in Frage:

Prednisolon, Prednison,  $6\alpha$ -Methyl-prednisolon,  $6\alpha,16\alpha$ -Dimethylprednisolon,  $16\alpha$ -Methyl-prednisolon, Hydrocortison (Cortisol), Cortison,  $6\alpha$ -Methyl-cortisol, Reichsteins Substanz S, 11-Desoxi-9(11)-dehydro-prednisolon,  $6\alpha$ -Fluor-prednisolon, Dexamethason,  $6\alpha$ -Fluor-dexamethason,  $9\alpha$ -Fluor-prednisolon,

6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-prednisolon, 6 $\alpha$ -Methyl,9 $\alpha$ fluor-prednisolon, Betamethason, Cloetasol.

**Die als Reaktionspartner zum Einsatz kommenden Carbonsäuren der Formel III**  
**[R(6) gleich OH und n gleich Null] bzw. deren aktivierte Derivate, wie die**  
**Halogenide [R(6) = Cl, Br, J oder deren Anhydride], oder deren Azolide [R(6)**  
**gleich Imidazolid, Triazolid] oder deren Salze [R(6) gleich (MeO)-, vorzugsweise**  
**(KO)-, (NaO)-] sind in der Regel bekannt und werden gegebenenfalls nach**  
**allgemeinen präparativen Methoden hergestellt. Beispiele der gemäß der**  
**Erfindung zum Einsatz gelangenden Carbonsäuren gemäß Formel III [R(6) gleich**  
**OH und n gleich Null] findet man in der Liste am Ende des Textes vor den**  
**Ansprüchen.**

Alle hierunter fallenden Carbonsäuren tragen in ihrem Säurerest eine  
 gegebenenfalls durch Methylenoxy, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Acyl, Thioalkyl-  
 oder -acyl, Nitro, Amin, Aminalkyl, Amido, Cyan, Oxyacyl, Oxyaryl etc.  
 substituierte oder auch gegebenenfalls anellierte Aryl- oder Hetarylgruppe.  
 Letztere sind essentieller Bestandteil der Erfindung.

Wie im pharmakologischen Teil gezeigt wird, zeigen insbesondere Corticoid-  
 17,21-dicarbonsäureester dieses Typs (= 21-Aryl- bzw. -Hetarylester-Typ) im  
 Vergleich zu strukturverwandten Corticoid-17,21-dicarbonsäureestern oder  
 strukturverwandten Corticoid-17-alkylcarbonat-21-carbonsäureestern, die keine  
 Aryl- bzw. Hetarylgruppe im 21-Säurerest tragen, oft deutlich bessere  
 Wirkqualitäten hinsichtlich des Verhältnisses lokale/systemische  
 antiinflammatorische Wirkung.

**Detaillierte Beschreibung der einzelnen Reaktionsführungen der**  
**Herstellungsverfahren für die erfundungsgemäßen Verfahrensprodukte gemäß**  
**Formel I:**

zu Verfahrensvariante a:

**Zur Herstellung von 21-Carbonsäureestern des o. a. Typs werden vorzugsweise**  
**entweder Carbonsäurehalogenide oder -azolide der Formel IV**

5  $R(6)\text{-OC-}[(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})_m\text{-}R(1)]$  IV,

In der bedeuten:  
 R(6) Cl, Br, J,  
 m Null oder 1 und

10 R(1) sowie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl die zur Formel III angegebenen Bedeutungen haben  
 Ansprüchen.

oder Carbonsäureanhydride der Formel V

15  $O\{OC-[(C_1\text{-}C_4\text{-Alkyl})_m\text{-}R(1)]\}_2$  V,

In der bedeuten:  
 m Null oder 1, und

20 R(1) sowie (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl die zur Formel III angegebenen Bedeutungen haben,  
 verwendet. In beiden Fällen können die ihnen zugrundeliegenden in der Liste  
 aufgeführten Carbonsäuren verwendet werden, vorzugsweise deren  
 Carbonsäurechloride, -anhydride und -imidazolide bzw. -triazolide.

25 R(6) in Formel IV können auch andere die Carboxylgruppe in Carbonsäuren die  
 Veresterung aktivierende Gruppen beinhalten, so beispielsweise -O-CO-CF<sub>3</sub>  
 oder die aus Phosphon- oder Phosphorsäureanhydrid (z. B.  
 Propanphosphonsäureanhydrid) oder Polyphosphorsäureanhydrid (PPA)  
 herstellbaren aktivierte Carbonsäuren.

Weitere Phosphoragentien, die eine schonende Veresterung von organischen Carbonsäuren mit der 21-Alkoholgruppe von Corticoid-17-alkylcarbonaten bewirken können, sind in den Literaturstellen Synth. Commun. 13, 471ff (1983) und Synth. Commun. 14, 515ff (1984) angeführt bzw. beschrieben.

5

Zur Veresterung mit einem Carbonsäurehalogenid oder -anhydrid oder einem Halogenformat löst man die Steroidkomponente in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise in einem Ether, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Diglym, oder gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen, wie Benzol, Toluol, Cyclohexan, Methylchlorid, Chloroform oder in Aceton oder in einem Gemisch dieser Lösungsmittel. Zur Entfernung der in der Reaktion entstehenden Halogenwasserstoffsäure setzt man 1 bis 1000 Moläquivalente einer tertiären Base, wie Pyridin, Chinolin, Triethylamin, Dimethylaminopyridin usw., zu. Man kann aber auch eine anorganische Base, wie Natriumhydrogencarbonat oder Calciumcarbonat, zur Entfernung der Säure benutzen. Anschließend tropft man 1 bis 200 Moläquivalente, vorzugsweise 1 bis 3 Moläquivalente eines der oben angeführten Acylierungsmittel, gegebenenfalls gelöst in einem der oben angeführten Lösungsmittel, bei einer Temperatur von -40°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, vorzugsweise von 0 bis 25°C, zu. Anschließend lässt man das Reaktionsgemisch eine bis 120 Stunden bei einer Temperatur von -40°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise von 0 bis 25°C stehen.

Bei Verwendung von Carbonsäureanhydriden als Acylierungsmittel ist es hin und wieder von Vorteil, ohne Zusatz von Lösungsmitteln zu arbeiten. Es reicht in der Regel aus, lediglich die organische Base, vorzugsweise Pyridin, dem gegebenenfalls im Überschuss angewandten Säureanhydrid zuzufügen.

Insbesondere bei empfindlichen (und zuweilen instabilen) Carbonsäurederivaten des o. a. Typs, insbesondere bei Verwendung von Phenylacetylchloriden, -anhydriden, Hetarylchloriden und -anhydriden, ist es von großem präparativem und reaktionsselektivem Vorteil, die Corticoid-17-carbonsäureester

mit freier 21-Hydroxylgruppe mit 1 bis 4 Moläquivalenten des Chlorids bzw. Anhydrids bei -10 bis +6°C (maximal 20°C) in chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie vorzugsweise Dichlormethan, sowie mit 1 bis 4 Moläquivalenten einer Pyridinbase, vorzugsweise Dimethylaminopyridin, umzusetzen.

5

Hierbei werden die Reaktionsprodukte der Formel I in hoher Reinheit, ohne nennenswerte Beimengungen an Nebenprodukten, insbesondere 11-acylierten Produkten, erhalten (Verfolgung der Reaktionsführungen durch DC), das heißt die Reaktionsführungen sind hinsichtlich der Umsetzung der 21-Hydroxygruppe hoch regioselektiv.

Bei den Reaktionen mit Carbonsäurechloriden wird in vorteilhafter Weise oft absolutes Dioxan oder Tetrahydrofuran zum Reaktionsgemisch gegeben, z. B. bei Benzoylchlorid, wobei z. B. das Verhältnis Dioxan/Pyridin etwa 1:1 ist, und zur Reaktionsbeschleunigung wird das Reaktionsgemisch oft, insbesondere bei sterisch gehinderten oder weniger reaktiven Carbonsäurechloriden oder -anhydriden auf etwa 60°C erwärmt (DC-Verfolgung der Reaktionsverläufe).

Die Charakterisierung der Reaktionsprodukte kann durch Dünnschicht-Chromatographie (DC) erfolgen; hierbei haben die Reaktionsprodukte  $R_F$ -Werte von etwa 0,65 bis 0,8. In der Regel werden die Reaktionsprodukte durch Massenspektren mit  $MS = m/z = \dots (M + H^+)$  charakterisiert (in der Regel FAB-Spektren); es werden jeweils die monoisotopischen Molmassen erfasst. Die 15  $M + H^+$ -Werte wurden jeweils aufgerundet. Auch IR-,  $^1H$ -NMR- und UV-Spektren können zur Charakterisierung herangezogen werden.

Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, das gegebenenfalls mit Natriumchlorid und Natriumbicarbonat versetzt wurde, wobei die Reaktionsprodukte, oft erst nach längarem Stehen, im allgemeinen kristallin ausfallen. Ölig oder wachsartig gebliebene Reaktionsprodukte werden durch Ausschütteln mit einem geeigneten Extraktionsmittel und Eindampfen

30

umgesetzt.

Die Reaktionsprodukte der Formel I in hoher Reinheit, ohne nennenswerte Beimengungen an Nebenprodukten, insbesondere 11-acylierten Produkten, erhalten (Verfolgung der Reaktionsführungen durch DC), das heißt die Reaktionsführungen sind hinsichtlich der Umsetzung der 21-Hydroxygruppe hoch regioselektiv.

Bei den Reaktionen mit Carbonsäurechloriden wird in vorteilhafter Weise oft absolutes Dioxan oder Tetrahydrofuran zum Reaktionsgemisch gegeben, z. B. bei Benzoylchlorid, wobei z. B. das Verhältnis Dioxan/Pyridin etwa 1:1 ist, und zur Reaktionsbeschleunigung wird das Reaktionsgemisch oft, insbesondere bei sterisch gehinderten oder weniger reaktiven Carbonsäurechloriden oder -anhydriden auf etwa 60°C erwärmt (DC-Verfolgung der Reaktionsverläufe).

Die Charakterisierung der Reaktionsprodukte kann durch Dünnschicht-Chromatographie (DC) erfolgen; hierbei haben die Reaktionsprodukte  $R_F$ -Werte von etwa 0,65 bis 0,8. In der Regel werden die Reaktionsprodukte durch Massenspektren mit  $MS = m/z = \dots (M + H^+)$  charakterisiert (in der Regel FAB-Spektren); es werden jeweils die monoisotopischen Molmassen erfasst. Die 15  $M + H^+$ -Werte wurden jeweils aufgerundet. Auch IR-,  $^1H$ -NMR- und UV-Spektren können zur Charakterisierung herangezogen werden.

Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in Wasser, das gegebenenfalls mit Natriumchlorid und Natriumbicarbonat versetzt wurde, wobei die Reaktionsprodukte, oft erst nach längarem Stehen, im allgemeinen kristallin ausfallen. Ölig oder wachsartig gebliebene Reaktionsprodukte werden durch Ausschütteln mit einem geeigneten Extraktionsmittel und Eindampfen

30

umgesetzt.

**angereichert. Die Reaktionsprodukte können, falls erforderlich, durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie aufgetrennt oder gereinigt werden. Oft genügt auch intensives Digerieren in einem das Reaktionsprodukt möglichst wenig oder nicht lösenden organischen Lösungsmittel, wie Diethylether oder Cyclohexan, oder einem Gemisch aus diesen Komponenten zur weiteren Reinigung der Reaktionsprodukte.**

Bei Verwendung von Carbonsäureazoliden führt man die Vereiterung zweckmäßig als Eintopfreaktion durch. Hierbei löst man beispielsweise Ar oder Hetarylessigsäure oder eine andere Carbonsäure der Formel III (R(6) + OH), n gleich Null), in absolutem Pyridin und gibt eine vorzugsweise äquimolare N,N-Carbonyl-dimidazol oder {1H-1,2,4-triazol} hinzu, wobei sich 0 bis 20°C die entsprechenden Säureazolidine bilden. Nach Zugabe einer äquimolaren Menge Corticoid-17-carbonsäureester der Formel II (R(5) = C und katalytischer Menge einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid oder im führt man in Pyridin zwischen 0 bis 40°C; vorzugsweise 20°C und arbeitet üblich auf.

Man kann aber auch das vorher durch äquimolare Mengen N,N'-Carbonylazolid und Carbonsäure in absolutem Tetrahydrofuran hergestellte und isolierte Carbonsäureazolid in Lösungsmitteln wie Pyridin, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran im günstigen Steroid zugeben und weiter wie oben geschildert verfahren [s. auch Chem. Ber. 95, S. 1284 ff. (1962)].

Bei der Veresterung mit Hilfe von Phosphon- bzw. Phosphinsäureanhydiden setzt man vorzugsweise äquimolare Mengen Carbonsäure und Corticoid-21-alkohol in absolutem Pyridin mit 50 %igen Propanphosphorsäureanhydrid in Methylchlorid bei 20 bis 60 °C unter Zugabe von 4-Dimethylaminopyridin als Säurefänger hinzu und arbeitet wie üblich auf (in Eiswasser eingleßen, mit Essigester extrahieren, mit 5 %  $\text{KHSO}_4$  waschen, abdestillieren, kristallisieren). Anstelle von Phosphorsäureanhydriden kann man auch Polyphosphorsäureanhydrid (PPA) einsetzen.

Ein weiteres vorteilhaftes Veresterungsverfahren, das auf die gemäß Formel III [R(6) gleich OH und n gleich Null] oder in der Liste aufgeführten Carbonsäuren anwendbar ist, ist die direkte Umsetzung von Corticoid-17-carbonsäureestern der Formel II [R(5) gleich OH] mit Hilfe von wasserentziehenden Mitteln, wie Carboximidien, vorzugsweise N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCCI). Anstelle von DCCI kann man in einigen Fällen auch mit "Molekularsieben" als wasserentziehenden Mitteln arbeiten.

Durch Zusatz einer Säure, z. B. Schwefelsäure, Phosphorsäure, Chlorwasserstoffsäure, Diphenylphosphorsäure, p-Toluolsulfinsäure bzw. von deren Pyridiniumsalzen oder einer organischen Base, z. B. Dimethylaminopyridin (= besonders vorteilhaft in halogenierten Lösungsmitteln, z. B. Methylenechlorid oder in Dimethylformamid) kann die Veresterung katalytisch beschleunigt bzw. optimiert werden, was insbesondere bei sonst schwer reagierenden bzw. empfindlichen Carbonsäuren, z. B. vom Indolylsäuretyp usw. sehr vorteilhaft ist. Hierbei ist es überraschend, daß die sekundäre 11-Hydroxygruppe in den eingesetzten Corticoid-17-carbonsäureestern (praktisch) in der Regel nicht gleichzeitig mit verestert wird, wie man es öfters bei der Veresterung mit den entsprechenden Säurehalogeniden beobachtet.

In einer besonderen Verfahrensvariante gibt man zu einer Lösung von 1 Moläqu. Corticoid-17-carbonsäureester-21-alkohol (Formel II, R(5) gleich OH) und 1 bis 4 Moläqu. Carbonsäure der Formel III [R(6) gleich OH, n gleich Null] vorzugsweise 2 Äquivalente, in absolutem Pyridin eine katalytische Menge Schwefelsäurepyridiniumsalz, sowie nach circa 20 Minuten 1 bis 4 Moläqu. Dicyclohexylcarbodiimid, vorzugsweise 1 bis 2 Moläqu. zu. Man ruht hiernach bei 0 bis 50 °C, vorzugsweise 20 °C, bis eine DC-Probe keine Ausgangscarbonsäure, sondern nur gewünschte Carbonsäure-21-corticolester der Formel I anzeigt. Man filtriert vom entstandenen Dicyclohexylharnstoff ab, gießt das Filtrat zweckmäßig in Wasser ein, filtriert (bei Kristallbildung) oder dekantiert heißes bzw. wachsartinen (Umfällungen) ab, wäscht mit Wasser

nach (gegebenenfalls extrahiert man auch mit Extraktionsmittel, insbesondere Dichlormethan) trocknet, kristallisiert wie üblich um oder stellt, falls erforderlich, die Reaktionsprodukte durch übliche Chromatographie, vorzugsweise an Kieselgel, rein dar.

5 Anstelle von Pyridin können in einigen Fällen auch andere inerte Lösungsmittel, wie z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenechlorid, Dimethylformamid zweckmäßig unter Hinzugabe von tertiären Basen, beispielsweise Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin verwendet werden. Bei Verwendung von 10 Molekularsieben als wasserentziehendem Mittel sind letztere Lösungsmittel vorzuziehen.

Für die Veresterung mit den empfindlichen Aryl- und Hetarylessigsäuren hat sich weiterhin folgende Variante bewährt: 1 Äqu. Carbonsäure wird bei 0 °C in absolutem Dichlormethan gelöst, und nacheinander wird mit 1 Äqu. DCCI, bis 15 0,2 Äqu. 4-N,N'-Dimethylaminopyridin und einer Lösung von 1 Äqu. Corticosteroid-17-carbonsäureester-21-alkohol in absolutem Dichlormethan versetzt und 18 bis 48 Stunden bei 20 °C gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung kann der gewünschte Ester der Formel I rein dargestellt werden. Anstatt DCCI kann auch Molekularsieb verwendet werden.

In einer weiteren Veresterungsmethode wird Corticoid-17-carbonsäureester-21-[tert.-Butyldimethylsilyl-(O)-ethoxy] in absolutem Tetrahydrofuran mit 1 Moläqu. Carbonsäure und Trifluoressigsäureanhydrid versetzt, und nach etwa 1 bis 25 6 Stunden Rühren wird bei 20 °C wie üblich aufgearbeitet.

Man kann aber auch direkt die Carbonsäure sowie den Corticoid-17-carbonsäureester-21-alkohol (freie Form) mit Trifluoressigsäureanhydrid zum gewünschten 21-Carbonsäureester umsetzen (= Bildung des gemischten Anhydids aus Carbonsäure und Trifluoressigsäure, das dann mit dem 21-Alkohol zum 21-Ester reagiert).

zu Verfahrensvariante b:

Eine weitere vorteilhafte Verfahrensvariante, die zu den erfindungsgemäßigen Corticoiden führt, besteht darin, daß man ein Corticoid-17-carbonsäureester-21-halogenid, vorzugsweise 21-Iodid oder 21-Bromid oder 21-Sulfonat, vorzugsweise 21-p-Chlorbenzolsulfonsäureester oder 21-methansulfonsäureester mit den Metallsalzen, vorzugsweise Alkalisalzen oder Trialkylammoniumsalzen, der in Liste 2 aufgeführten Carbonsäuren in inertem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Butanon-(2), Aceton, Acetonitril, 1 bis 16 Stunden, vorzugsweise 1 bis 10 Stunden bei 20 °C bis zu den Siedepunkten der verwendeten Lösungsmittel, vorzugsweise ca. 50 °C, erhitzt und nach üblicher Aufarbeitung, vorzugsweise Eingießen von Wasser, Abfiltrieren oder Abdekantieren des Niederschlags und üblicher Reindarstellung isoliert.

15 Bei dieser nucleophilen Austauschreaktion einer 21-Halogenid- bzw. 21-Sulfonsäureestergruppe gegen eine Carbonsäureestergruppe ist es überraschend, daß unter den vorzugsweise alkalischen Reaktionsbedingungen die für das Wirkungsprofil mitverantwortliche 17-Carbonsäureestergruppe in den Verfahrensprodukten nicht gleichzeitig verseift wird.

Für die gemäß Verfahrensweisen a) und b) hergestellten Verbindungen I gilt, daß eine Hydroxygruppe in 11-Stellung gegebenenfalls nach üblichen Methoden zur Ketogruppe oxidiert werden kann. Vorzugsweise wird diese Oxydation mit Chromtrioxid in saurem Medium und in einem inertem organischen Lösungsmittel durchgeführt. Eine im Corticoidteil vorhandene 9(11)-Doppelbindung kann gegebenenfalls durch Addition von Halogenwasserstoffsäure oder durch Chlor nach üblichen bekannten Methoden in die entsprechenden erfindungsgemäßigen Corticoid-17,21-dicarbonsäureester mit einer 11 $\beta$ -Hydroxy-9 $\alpha$ -Halogenidgruppe (9F,Cl) oder 11 $\beta$ -9 $\alpha$ -Dichlorgruppe überführt werden.

Die Verfahrensprodukte besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Sie sind insbesondere lokal und topisch sehr stark antiphlogistisch wirksam und zeigen teilweise ein überraschend sehr gutes Verhältnis von lokaler zu systemischer antiinflammatorischer Wirkung, das gegenüber analogen Corticoid-17,21-diestern sowie z.B. gegenüber bekannten Corticoid-17-alkylcarbonat-21-Estern, die im 21-Esterrést **keine** Aryl- oder Hetarylgruppe tragen, so z. B. 21-Esterruppen mit einer 21-Alkylgruppe, oft deutlich überlegen ist, wie aus pharmakologischen Standardtests hervorgeleitet werden kann. Demgemäß ist Gegenstand der Erfindung auch ein Mittel zur Behandlung entzündlicher Dermatosen bestehend aus einer Verbindung der Formel I.

Die Verfahrensprodukte können in der Veterinär- und Humantherapie zur Behandlung von entzündlichen Dermatosen verschiedenster Genese in Form von Suspensionsen, Salben, Cremes, Sprays usw. Verwendung finden. Dabei ist als besonders vorteilhaft für die lokale und topische Therapieform herauszuheben, daß die Verfahrensprodukte aufgrund ihres äußerst günstigen Verhältnisses von lokaler zu systemischer antiphlogistischer Wirkung auch bei hochdosierter und langanhaltender Therapie praktisch nur geringfügige systemische Nebenwirkungen hervorrufen können. Bei äußerlicher Behandlung werden Salben, Cremes, Suspensionen usw. mit einer Konzentration von 0,01 bis 2 Gew.-% verwandt. Insbesondere zeigen die Verfahrensprodukte in pharmakologischen Tests einen zum Teil wesentlich besseren Split (Verhältnis) von lokaler/systemischer antiinflammatorischer Wirkung als entsprechende Präparate mit einer 21-Estergruppe, die im Esterteil keine Aryl- bzw. Hetarylanteile, wie es bei den erfundungsgemäßigen Verbindungen der Fall ist, aufweisen. Weiterhin zeigen die Verfahrensprodukte teilweise auch eine stärkere lokale antiphlogistische Wirksamkeit als die zuletzt genannten Analogpräparate. Darüber hinaus können die erfundungsgemäßigen Corticoid-17,21-dicarbonsäureester gegenüber den analogen zuletzt genannten Corticoid-17,21-diestern oft eine noch geringere Haut-Atrophogenität aufweisen, was ein weiterer Vorteil für eine dermatotherapeutische Behandlung ist.

Corticoid-17-carbonsäureester-21-zimtsäureester, insbesondere in 4-Stellung im Aromaten durch Methoxy-, Methylenedioxy oder Ethoxy substituierte, können über Ihre antiphlogistische Wirkung hinzu eine zusätzliche Lichtschutzwirkung gegen Sonnen-, insbesondere UV-B und UV-A-Strahlung aufweisen. Das Gleiche gilt auch für Corticoid-17-carbonsäure-21-ester, die in 21-Position ein N,N-Dialkylbenzoat, vorzugsweise ein 4-(Dimethylaminol)-benzoat, aufweisen. Auch diese Verbindungen können zusätzliche Lichtschutzwirkung aufweisen. Ferner können Corticoid-17-carbonsäureester mit einem Chlorambucilanteil im 21-Ester, so z. B. Prednisolon-17-n-butyrat-21-chlorambucil-ester, antitumorale Wirkungen aufweisen, die den Wirkungen des bekannten Prednimustin entsprechen (Merck Index 11, 7718).

Darüber hinaus können die erfundungsgemäßigen Verfahrensprodukte mit diversen gut hautverträglichen lokal wirksamen Antibiotika, z. B. vom Typ des Gentamycins, Naomycins, Erythromycins, Tetracyclins oder der Fusidinsäure und anderen, in galenischen Formulierungen kombiniert werden. Derartige Kombinationen aus den Verfahrensprodukten und den lokalen wirksamen Antibiotika können zur Behandlung von primären bakteriellen oder bakteriell superinfizierten entzündlichen Dermatosen verwendet werden.

Pharmakologischer Versuchsteil

So zeigten z. B. Prednisolon-17-benzoat-21-phenylessigsäure-ester (I) oder Betamethason-17-benzoat-21-phenylessigsäure-ester (III) eine starke lokale antiphlogistische Wirkung bei einem auffallend günstigen Split zur schwachen systemischen Wirksamkeit, wie aus den unten angeführten pharmakologischen Testergebnissen (Vergleichspräparat Prednicarbat (= Prednisolon-17-ethylcarbonat-21-propionat (US-Patentschrift 4 242 334) und (Merck Index 11, 30 7717))) hervorgeht:

1. Lokale antiphlogistische Wirkung im Crotonöl-Ohrödem an Ratten nach epikutaner Application

Wir verwendeten die Rattenohr-Methode von Tonelli et al., Endocrinology, 77, 625 (1965): Männliche Wistar-Ratten aus eigener Zucht um 50 g wurden am rechten Ohr mit dem Irritans bzw. Testsubstanz enthaltenden Irritans epikutana behandelt. Das linke Ohr blieb unbehandelt. Zur Entzündungsauslösung diente TPA (112-o-Tetradecanoylphorbol-13-acetat, SIGMA P 8193) in Aceton gelöst, 0,2 mg/ml (davon je 20 µl innen bzw. außen). Die zu prüfenden Kortikoiden wurden hierin in den angegebenen Endkonzentrationen gelöst. Kontrollen erhielten nur das TPA-Lösungsmittelgemisch. 4 Stunden nach epikutana Behandlung wurden die Tiere mit CO<sub>2</sub> getötet. Aus dem rechten (behandelten) und dem linken (unbehandelten) Ohr wurden 8 mm Durchmesser messende Scheiben ausgestanzt und sofort gewogen.

Diese Differenz als Parameter für den Grad der Entzündung bei Kontrollen (mg, x ± s) wurde gleich 100 gesetzt. Die antiphlogistische Wirkung wird durch Angabe der ca. 50 %igen Hemmdosis in mg/ml charakterisiert:

20	Behandlung	mg/ml	x ± s (mg)	Hemmung in %	20	Behandlung	Dosis in mg/kg	Ausgangswert (ml)	Volumenzunahme (ml)
	Kontrolle	-	21,2 ± 5,1	-					
5	Verb. I	0,1	5,0 ± 3,1	76	25	Kontrolle	-	1,39 ± 0,09	0,58 ± 0,16
		0,3	3,1 ± 2,5	85				1,40 ± 0,12	0,46 ± 0,19
		1,0	2,0 ± 1,4	91	30	Verb. I	0,3	1,34 ± 0,06	0,38 ± 0,15
10	Verb. II	0,1	7,0 ± 3,3	67				1,42 ± 0,05	0,56 ± 0,09
		0,3	4,9 ± 3,3	77				1,31 ± 0,09	0,45 ± 0,14
		1,0	1,1 ± 0,9	95	30	Verb. II	0,3	3,0	
15	Prednicarbat	0,1	5,2 ± 3,3	75		Prednicarbat	0,3	1,44 ± 0,08	0,36 ± 0,13
		0,3	2,6 ± 2,4	88			3,0	1,37 ± 0,07	0,09 ± 0,08*

Ergebnis: Die extrapolierte 50 %ige Hemmdosis liegt für Verbindung I, Verbindung II und das Vergleichspräparat bei 0,03 mg/ml.

5 2 a) Prüfung auf systemische antiphlogistische Wirkung im Test "Antiphlogistische Wirkung nach subcutaner Gabe: Carrageenan-Pfötendoräm an Ratten".

Als Test für die akute systemische antiphlogistische Wirkung wurde das Carrageenan-Pfötendoräm an Ratten nach der von Winter et al., Proc. Soc. exp. Biol. (NY), 111, 544 (1962), beschriebenen Methode gewählt. Männliche Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht um 120 g erhielten die zu prüfenden Substanzen s.c. (0,2 ml/100 g) in Sesamöl gelöst. 30 min später wurde in die linke Hinterpfote 0,1 ml einer 0,5 % Carrageenan-Lösung injiziert. 6 Stunden später wurde die Schwellungszunahme volumetrisch gemessen. Kontrollen erhielten nur Sesamöl.

Die Pfötenvolumina sind in ml, x ± s, angegeben. Die antiphlogistische Wirkung wird auch hier durch Angabe der ca. 50 %igen Hemmdosis in mg/kg charakterisiert.

17	<b>Ergebnis:</b> Die Versuchsauswertung mit dem Dunnett-Test ergab bei beiden Dosierungen der Verbindungen I und II keine signifikante Hemmwirkung, während Prednicarbat mit 3 mg/kg eine signifikante systemische Wirkung hatte (*). Damit sind Verbindungen I und II ca. 10mal geringer wirksam als Prednicarbat, also um diesen Faktor günstiger einzustufen als dieser Standard.	<b>18</b>	<b>Behandlung</b> Dosis (mg/kg s.c.)	<b>Leberglykogen</b> mg/100 g Leber
		Kontrolle	-	11,2 ± 1,7
5	Verb. I	0,3	2,2 ± 2,1	20,4 ± 11,7 n.s.
		5	43,2 ± 25,8	96,0 ± 26,2
		Verb. II	0,3	1,1 ± 0,5
			3,0	36,1 ± 45,2
				10,8 ± 1,3 n.s.
				81,2 ± 61,7
2 b)	Prüfung auf systemische Wirkung: Glukoneogenese an Ratten			
10	Eine empfindliche Methode zum Nachweis systemischer Wirkung auf den Kohlhydratstoffwechsel ist die Prüfung der glukoneogenetischen Wirkung von Corticosteroiden an der adrenalektomierten Ratte. Drei Tage vor dem Versuch werden Gruppen zu je 6 Ratten in Pentobarbitalnarkose adrenalektomiert und mit 0,9 % Kochsalzlösung als Trinkflüssigkeit versorgt. Zwei Tage später, d. h. 24 Stunden vor Versuchsbeginn, wird das Futter entzogen, um die Glykogenvorräte in der Leber zu reduzieren.	10	Prednicarbat	0,3
				41,2 ± 42,8
				85,7 ± 40,5*
				148,2 ± 32,4
15				
				• p < 0,05 (t-Test gegen Kontrolle)
				n.s. - nicht signifikant
20	Am Versuchstag werden die Prüfpräparate subcutan appliziert, gelöst in Sesamöl (2 ml/kg). Sechs Stunden später werden die Tiere dekapiert, die Leber wird entnommen und 1 g davon in 5 ml 0,6 molaler Perchlorsäure aufgenommen. Nach Homogenisierung wird die freie Glukose im Überstand des Zentrifugats bestimmt, das Zentrifugat (Glykogen) enzymatisch mit Amyloglukosidase aufgespalten und hierin ebenfalls der Glukosegehalt bestimmt (Hexokinase-Methode, Boehringer Mannheim). Es wurden die folgenden Ergebnisse erhalten (Mittelwert ± Standardabweichung):	15	Aus den aufgeführten Ergebnissen zur Glukose-/Glykogenneubildung ist zu entnehmen, daß die Verbindung I und die Verbindung II mit 0,3 mg/kg noch keine signifikante Wirkung haben, während Prednicarbat hier bereits eine geringe aber signifikante (p < 0,05, t-Test) Wirkung aufweist. Ähnlich verhält es sich bei den Dosierungen 3 mg/kg, bei welcher Prednicarbat signifikant stärker ist als Verbindungen I und II. Bei den Verbindungen I und II ist daher der therapeutische Vorteil (geringe systemische Wirkung) größer als bei Prednicarbat.	
25	Weiterhin weisen z.B. auch die Verbindungen Prednisolon-17-n-butyrylacetasäureester-21-phenylacetat und Betamethason-17-n-valerat-21-phenylacetat gleichartige Wirkprofile wie die Verbindungen I und II auf.	25		

**Beispiele:**

Zu den im folgenden aufgeführten Beispielen sind die nachstehenden allgemeinen Bemerkungen zu machen:

5 Die Schmelzpunkte werden im Apparat nach Tottoli (Fa. Büchi) oder auf der Kofler-Hölzbank der Fa. Reichert (Austrial, Typ 7841, bestimmt und sind nicht korrigiert).

Die IR-Spektren (in KBr) werden mit dem Gitterspektrophotometer Perkin-Elmer 521 aufgenommen. Es werden jeweils nur die charakteristischen Banden angeführt. Die Aufnahme der UV-Spektren (in Methanol) erfolgte mit dem Spektralphotometer Beckmann DK 1 A. Die massenspektroskopischen Untersuchungen (MS) werden vorwiegend mit dem Gerät MS 9 (Fa. AEI)

durchgeführt. Angabe der MS-Spektren (Molgewichtsspeak) überwiegt In:  $MS = m/z = \dots (M + H^+)$  (Messung mit Reinstopen), d. h. es wurde jeweils die monoisotopische Molmasse erfaßt. In der Regel wurden FAB-MS-Spektren gemessen.

Für die Dünnschicht-Chromatographie (DC) dienen Fertigplatten Kieselgel F<sub>254</sub> (Fa. Merck). Wenn nicht anders angegeben, wurde als Laufmittel Methylenchlorid: Methanol = 19:1 benutzt (Laufstrecke 7 cm). Es wurde jeweils zweimal entwickelt. Die Flecken wurden entweder mit einer UV-Lampe bei 254 nm detektiert oder durch Besprühen mit 10 %-iger methanolischer Schwefelsäure sowie durch Erhitzen auf 100°C sichtbar gemacht. Die R<sub>F</sub>-Werte sind immer nur relativ zu verstehen. Zur Säulenchromatographie wurde 15 Kieselgel 60, Korngröße 0,063 bis 0,2 mm (Fa. Merck) verwendet.

25 Bei den Reaktionen mit Carbonsäurechloriden wird in vorteilhafter Weise oft absolutes Dioxan zum Reaktionsgemisch gegeben, z. B. bei substituierten Benzoylchloriden, wobei das Verhältnis Dioxan/Pyridin etwa 1:1 ist, und zur Reaktionsbeschleunigung wird das Reaktionsgemisch oft, insbesondere bei sterisch gehinderten oder weniger reaktiven Carbonsäurechloriden oder -anhydriden auf etwa 60°C erwärmt (DC-Verfolgung der Reaktionsverläufe).

Die Charakterisierung der Reaktionsprodukte kann durch Dünnschicht-Chromatografie (DC) erfolgen; hierbei haben die Reaktionsprodukte R<sub>F</sub>-Werte von etwa 0,65 bis 0,75. In der Regel werden die Reaktionsprodukte durch Massenspektren mit  $MS = m/z = \dots (M + H^+)$  charakterisiert (In der Regel FAB-Spektren); es wird jeweils die monoisotopische Molmasse erfaßt. Die  $M + H^+$ -Werte wurden jeweils aufgerundet. Auch IR-, <sup>1</sup>H-NMR- und UV-Spektren können zur Charakterisierung herangezogen werden.

		<b>Beispiel 1</b> Prednisolon-17-n-butyrat-21(furan-2-carbonsäure)ester
10		Zu einer Lösung von 226 mg Prednisolon-17-butyrat in 2 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C und Rühren eine Lösung von 200 mg Furan-2-carbonsäurechlorid in 1 ml absolutem Dioxan zugetropft. Nach 5 bis 6 Stunden führen bei 0°C (DC 15 zeigt vollständige Bildung des gewünschten Reaktionsproduktes) gießt man in 100 ml halbgesättigte wäßrige Kochsalzlösung ein, isoliert die Ausfällung (ölig oder Wachs) über ein Faltenfilter, nimmt diese mit Methylenchlorid (oder Essigester) auf, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert im Vakuum das Lösungsmittel ab, kristallisiert mit Diisopropylether oder 20 Diethylether oder Petrolether, filtriert ab und kristallisiert (gegebenenfalls) aus Ethanol/Ether (gegebenenfalls Zusatz von Petrolether) um. Man erhält 160 mg der o. a. Titelverbindung vom Schmp.: 206°C.
15		MS: $m/z = 525 (M + H^+)$ DC: $R_F \cong 0,7$
20		<b>Beispiel 2</b> Prednisolon-17-n-butyrat-21-(thiophen-2-carbonsäure)ester
25		In gleicher Weise wie unter Beispiel 1 beschrieben, werden 230 mg Prednisolon-17-n-butyrat mit 230 mg Thiophen-2-carbonsäurechlorid anstelle des Furan-2-carbonsäurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet; die Titelverbindung wird kristallin rein dargestellt. Man erhält 130 mg der o. a. Titelverbindung vom

Schmp.: 120 bis 124°C.  
 MS:  $m/z = 541 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \cong 0,7$

**Beispiel 3**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-(4-methoxybenzoat)**  
 (= 21-p-Anissäureester)

In gleicher Weise wie unter Beispiel 1 beschrieben werden 230 mg Prednisolon-17-n-butyrat mit 240 mg 4-Methoxybenzoylchlorid (= p-Anissäurechlorid) anstelle des Furan-2-carbonsäurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet; die Titelverbindung wird kristallin rein dargestellt. Man erhält 140 mg der o. a. Titelverbindung vom Schmp.: 190-192°C.

**MS:  $m/z = 565 (M + H^+)$**   
**DC:  $R_F \cong 0,7$**

**Beispiel 4**  
**Wird entsprechend Beispiel 3 m-Anissäurechlorid oder o-Anissäurechlorid eingesetzt, so erhält man entsprechend Prednisolon-17-n-butyrat-21-(3-methoxybenzoat) oder Prednisolon-17-n-butyrat-21-(2-methoxybenzoat). Beide Reaktionsprodukte zeigen**

**MS:  $m/z = 565 (M + H^+)$**   
**DC:  $R_F \cong 0,7$**

**Beispiel 5**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-(3,4-methylenedioxybenzat)**

In gleicher Weise wie unter Beispiel 1 beschrieben, werden 230 mg Prednisolon-17-n-butyrat mit 270 mg 3,4-Methylenedioxybenzoylchlorid anstelle des Furan-2-carbonsäurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet; die Titelverbindung wird kristallin rein dargestellt. Man erhält 155 mg der o. a. Titelverbindung vom

Schmp.: 210°C.  
 MS:  $m/z = 579 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \cong 0,75$

**Beispiel 6**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-(3-phenylpropionat)**

Zu einer Lösung von 340 mg Prednisolon-17-n-butyrat in 3 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C und unter Rühen eine Lösung von 300 mg 3-Phenylpropionsäurechlorid in 1 ml absolutem Dioxan zugetropft. Nach 5 bis 6 Stunden. Rühren bei 0°C (DC zeigt vollständige Bildung des gewünschten Reaktionsproduktes) gießt man in 100 ml halbgesättigte wässrige Kochsalzlösung ein, isoliert die Ausfällung (fölig oder Wachs) über ein Faltenfilter, nimmt diese mit Methylchlorid (oder Essigester) auf, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert im Vakuum das Lösungsmittel ab, kristallisiert (gegebenenfalls) aus Ethanol/Ether (gegebenenfalls Zusatz von Petrolether) um. Man erhält 400 mg der o. a. Titelverbindung vom Schmp.: 90 bis 93°C (amorph) (aus Petrolether gefällt)

**MS:  $m/z = 563 (M + H^+)$**   
**DC:  $R_F \cong 0,7$**

**Beispiel 7**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-phenoxyacetat**

In gleicher Weise wie unter Beispiel 6 beschrieben, werden 340 mg Prednisolon-17-n-butyrat mit 300 mg Phenoxyessigsäurechlorid anstelle des 3-Phenylpropionsäurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet. Die Titelverbindung wird kristallin rein dargestellt. Man erhält 380 mg der o. a. Titelverbindung vom Schmp.: 93 bis 95°C (gefällt aus Petrolether; amorph).  
**MS:  $m/z = 565 (M + H^+)$**   
**DC:  $R_F \cong 0,7$**

**Beispiel 8**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-(3,4-methylenedioxybenzat)**

In gleicher Weise wie unter Beispiel 1 beschrieben, werden 230 mg Prednisolon-17-n-butyrat mit 270 mg 3,4-Methylenedioxybenzoylchlorid anstelle des Furan-2-carbonsäurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet; die Titelverbindung wird kristallin rein dargestellt. Man erhält 155 mg der o. a. Titelverbindung vom

**MS:  $m/z = 579 (M + H^+)$**   
**DC:  $R_F \cong 0,75$**

**Beispiel 9**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-(3,4-methylenedioxybenzat)**

In gleicher Weise wie unter Beispiel 1 beschrieben, werden 230 mg Prednisolon-17-n-butyrat mit 270 mg 3,4-Methylenedioxybenzoylchlorid anstelle des Furan-2-carbonsäurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet; die Titelverbindung wird kristallin rein dargestellt. Man erhält 155 mg der o. a. Titelverbindung vom

**MS:  $m/z = 563 (M + H^+)$**   
**DC:  $R_F \cong 0,7$**

**Beispiel 8**  
**Prednisolon-17-n-butyryat-21-zimtsäureester**

In gleicher Weise, wie unter Beispiel 6 beschrieben, werden 350 mg Prednisolon-17-n-butyryat mit 320 mg Zimtsäurechlorid anstelle des 3-Phenylpropionsäurechlorids umgesetzt; es wird aufgearbeitet und das Produkt kristallisiert rein dargestellt. Man erhält 300 mg der o. a. Titelverbindung.  
 Schmp.: 112°C (aus Petrolether, amorph).  
 MS:  $m/z = 561 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

**Beispiel 9**

Wird in Beispiel 8 anstelle des dortigen Zimtsäurechlorids 360 mg p-Methoxyzimtsäurechlorid eingesetzt, so erhält man nach analoger Aufarbeitung, Isolierung und Reindarstellung 330 mg Prednisolon-17-n-butyryat-21-p-methoxyzimtsäureester vom Schmp. 120°C (aus Petrolether, amorph).  
 MS:  $m/z = 591 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 10**

Prednisolon-17-iso-butyryat-21-(thienyl-2-essigsäure)ester  
 In gleicher Weise, wie in Beispiel 8 beschrieben, werden 0,3 g Prednisolon-17-iso-butyryat mit 0,3 g 2-Thienylacetylchlorid anstelle des dortigen Säurechlorids umgesetzt, aufgearbeitet und kristallisiert rein dargestellt. Aus Diethylether erhält man 240 mg der o. a. Titelverbindung. (DC-reiner Wachs)  
 MS:  $m/z = 555 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

**Beispiel 11**  
**Prednisolon-17-n-butyryat-21-(thiophen-2-carbonsäure)ester**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 8 beschrieben, werden 0,3 g Prednisolon-17-n-butyryat mit 0,3 g Thiophen-2-carbonsäurechlorid anstelle des dortigen Säurechlorids umgesetzt. Nach 5 Stunden Röhren bei 0°C wird aufgearbeitet, und das Produkt wird kristallisiert rein dargestellt. Aus Diethylether erhält man 260 mg der o. a. Titelverbindung. Schmp.: 120 bis 124°C  
 MS:  $m/z = 541 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F = 0,7$

**Beispiel 12**

Prednisolon-17-n-butyryat-21-[3-(2-thienyl)acrylsäureester]  
 In gleicher Weise, wie in Beispiel 8 beschrieben, werden 0,3 g Prednisolon-17-n-butyryat mit 0,31 g Thienylacrylsäurechlorid anstelle des dortigen Säurechlorids umgesetzt; es wird aufgearbeitet, und das Produkt wird kristallisiert rein dargestellt. Aus Diethylether erhält man 280 mg der o. a. Titelverbindung.  
 Schmp.: 176-179°C  
 MS:  $m/z = 567 (M + H^+)$ ; DC:  $R_F \approx 0,7$

**Beispiel 13**  
**Prednisolon-17-n-butyryat-21-(furan-2-carbonsäureester)**

25 In gleicher Weise, wie in Beispiel 8 beschrieben, werden 0,3 g Prednisolon-17-n-butyryat mit 0,3 g Furan-2-carbonsäurechlorid anstelle des dortigen Säurechlorids umgesetzt; es wird aufgearbeitet, und das Produkt wird kristallisiert rein dargestellt. Aus Diethylether erhält man 230 mg der o. a. Titelverbindung.  
 Schmp.: 206°C  
 MS:  $m/z = 525 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

**Beispiel 14**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-[3-(2-Furylacrylsäureester)]**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 8 beschrieben, werden 0,3 g Prednisolon-17-n-butyrat mit 0,31 g  $\beta$ - oder 3-(2-Furylacrylsäure)chlorid anstelle des dortigen Säurechlorids umgesetzt; es wird aufgearbeitet, und das Produkt wird kristallisiert rein dargestellt. Aus Diethylether erhält man 250 mg der o. a. Titelverbindung. Schmp.: 220-224 °C

MS:  $m/z = 551 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

10

**Beispiel 15**

**Prednisolon-17-propionat-21-zimtsäureester**

In gleicher Weise, wie unter Beispiel 8 beschrieben, werden 350 mg Prednisolon-17-propionat mit 320 mg Zimtsäurechlorid umgesetzt, aufgearbeitet und die Titelverbindung rein dargestellt. Man erhält 280 mg der o. a. Titelverbindung; Schmp.: 105 bis 110 °C (aus Petrolether, amorph.)

MS:  $m/z = 547 (M + H^+)$ ;  
 DC:  $R_F \approx 0,7$

20

**Beispiel 16**

**Prednisolon-17-n-valerat-21-zimtsäureester**

In gleicher Weise, wie unter Beispiel 8 beschrieben werden 350 mg Prednisolon-17-n-valerat mit 320 mg Zimtsäurechlorid umgesetzt, aufgearbeitet und die Titelverbindung rein dargestellt. Man erhält 245 mg der o. a. Titelverbindung. Schmp.: 90 bis 98 °C (aus Petrolether gefällt)

MS:  $m/z = 575 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,75$

30

**Beispiel 17**  
**Prednisolon-17-propionat-21-(furan-2-carbonsäureester)**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 13 beschrieben, werden 0,3 g Prednisolon-17-propionat mit 0,3 g Furan-2-carbonsäurechlorid umgesetzt, aufgearbeitet und die Titelverbindung rein dargestellt. Durch Fällen mit Petrolether erhält man 280 mg der o. a. Titelverbindung von amorpher Konsistenz.

MS:  $m/z = 511$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

10

**Beispiel 18**

a) Setzt man in Beispiel 17 anstelle des Prednisolon-17-propionat 0,3 g  $6\alpha$ -Methyl-prednisolon-17-propionat in die Reaktion ein, so erhält man nach Fällen mit Petrolether 0,25 g des analogen  $6\alpha$ -Methyl-prednisolon-17-propionat-21-(furan-2-carbonsäureesters) in amorpher Form, das nicht umkristallisiert wurde.

MS:  $m/z = 525 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,75$

15

b) Setzt man in Beispiel 16 anstelle des Prednisolon-17-n-valerat 0,33 g  $6\alpha$ -Methyl-prednisolon-17-propionat mit 0,33 g Zimtsäurechlorid um, so erhält man nach gleicher Reaktionsführung, Aufarbeitung und Reindarstellung 210 mg  $6\alpha$ -Methyl-prednisolon-17-propionat-21-zimtsäureester vom Schmp.: 125 °C (Fällung mit Petrolether)

MS:  $m/z = 561 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

25

In einem dreifach so großen analogen Reaktionsansatz werden 880 mg Reaktionsprodukt vom Schmp.: 125 °C [MS:  $m/z = 561 (M + H^+)$ ]

erhalten.

**Beispiel 19****Prednisolon-17-propionat-21-p-methoxyzimtsäureester**

In gleicher Weise, wie unter Beispiel 8 beschrieben, werden 340 mg Prednisolon-17-propionat mit 350 mg p-Methoxyzimtsäurechlorid umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Man erhält aus Petrolether 330 mg der o. a. Titelverbindung als Wachs.

MS:  $m/z = 577 (M + H^+)$

DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 20****Prednisolon-17-n-butyryrat-21-phenylacetat**

a) In gleicher Weise, wie unter Beispiel 6 beschrieben, werden 350 mg Prednisolon-17-n-butyryrat mit 320 mg Phenylacetylchlorid anstelle des 3-Phenylpropionsäurechlorids umgesetzt; es wird aufgearbeitet und das Produkt kristallisiert dargestellt. Man erhält 140 mg der o. a. Titelverbindung. Schmp.: ca. 160°C

MS:  $m/z = 549 (M + H^+)$

DC:  $R_F = \approx 0,8$  (Noch Nebenflecke geringerer Intensität im DC oder und unterhalb des Hauptfleckes bei  $R_F \approx 0,8$ )

20 b) Zu einer Lösung von 1,1 g (0,0025 mol) Prednisolon-17-n-butyryrat und 1,2 g (0,0088 mol) Phenylessigsäure (5 Stunden in Vakuum über  $P_2O_5$  bei ca. 50 bis 60°C getrocknet) in 6 ml absolutem Pyridin gibt man unter Röhren und bei 20°C eine frisch zubereitete Mischung von 30 mg konzentrierter Schwefelsäure in 2,5 ml absolutem Pyridin (Suspension von Pyridinium-Sulfat). Nach 15 Minuten Röhren gibt man 720 mg (0,0035 mol) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid zu. Aus der anfänglichen klaren Lösung fällt bald ein kristalliner Niederschlag von gebildeten N,N'-Dicyclohexylharnstoff aus. Man röhrt solange bis im DC kein Edukt mehr nachweisbar ist und das Reaktionsprodukt bei  $R_F = 0,8$  detektierbar ist

(In der Regel 16 Stunden Reaktionszeit; eine längere Reaktionszeit, z. B.

Stehen bzw. Röhren übers Wochenende beeinträchtigt nicht das Reaktionsergebnis). Hier nach gibt man 0,3 ml Essigsäure oder Essigsäureanhydrid hinzu und lässt den Ansatz noch 1 Stunde bei 20°C 24 bis 48 Stunden im Tiefkühlschrank (ca. -15°C) stehen. Man filtriert vom ausgefallenen N,N'-Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht diesen mit etwa -15°C kaltem Pyridin und führt das Filtrat in ca. 400 ml vierfach gesättigte wässrige Kochsalzlösung ein, gibt etwa 5 ml Ethanol hinzu, filtriert die öligkristalline Ausfällung ab, wäscht diese mehrmals mit Wasser und nimmt diese mit etwa 20 ml Methylenchlorid auf. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat destilliert man ab und kristallisiert den Rückstand durch Zugabe von Diethylether oder Diisopropylether.

Man erhält 1,1 g Prednisolon-17-n-butyryrat-21-phenylacetat vom Schmp. ca. 160°C, das aus tert.-Butanol/Diethylether umkristallisiert wird. Schmp.: 164 bis 166°C

MS:  $m/z = 549 (M + H^+)$

DC:  $R_F \approx 0,80$  ( $R_F$  v. ED  $\approx 0,45$ ) keine sichtbaren Nebenflecken oberhalb und unterhalb  $R_F \approx 0,8$ .

20 c) Es wird ein weiterer analoger Ansatz, wie unter Beispiel 20 b) beschrieben durchgeführt; allerdings wird der saure Katalysator, konzentrierte Schwefelsäure in Pyridin, weg gelassen. Nach etwa 5-facher Reaktionszeit, wie unter Beispiel 20 b) angegeben, zeigt eine DC-Probe kein Edukt mehr. Nach analoger Aufarbeitung und Reindarstellung, wie unter Beispiel 20 b) angegeben, werden 1,0 g Prednisolon-17-n-butyryrat-21-phenylacetat mit den gleichen Kenndaten, wie unter Beispiel 20 b) angegeben, erhalten.

Wird anstelle von Pyridin absolutes Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet, so erhält man die Titelverbindung ebenfalls mit den gleichen Daten.

d) Es wird ein weiterer analoger Ansatz, wie unter Beispiel 20 b) beschrieben durchgeführt. Anstelle der Schwefelsäure werden aber 60 mg p-Toluolsulfinsäure zugegeben. Nach analoger Aufarbeitung und Reindarstellung, wie unter Beispiel 20 b) angegeben, werden 1,3 g Prednisolon-17-n-butyrat-21-phenylacetat mit den gleichen Kenndaten, wie in Beispiel 20 b) angegeben, erhalten.

e) Zu einer Lösung von 2,16 g Prednisolon-17-n-butyrat und 1,22 g Phenylessigsäure in 40 ml absolutem Methylchlorid gibt man bei 0°C und Röhren 120 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,75 g Dicyclohexylcarbodiimid. Die zunächst klare Reaktionslösung trübt sich bald. Nach ca. 36 Stunden Röhren bei Zimmertemperatur zeigt eine DC-Probe kein Edukt mehr. Man bewahrt dann 2 Tage bei -15°C (Tiefkühlschrank) auf, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht diesen mit etwa -15°C kaltem Methylenchlorid und zieht das organische Lösungsmittel im Vakuum ab. Der hinterbliebene Rückstand wird aus siedendem Diethylether zur Kristallisation gebraucht und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 1,9 g der o. a. Titelverbindung (strahlend weiße Kristalle) mit den gleichen unter Beispiel 20 b) angegebenen Daten (MS, DC, Schmelzpunkt). Der Schmelzpunkt ist gegenüber Beispiel 2 b) um etwa 2° höher: Schmp.: 166 bis 168°C,

f) bei einem analogen Ansatz gemäß e) wird das Methylenchlorid durch Dimethylformamid als Lösungsmittel ersetzt. Ansonsten wird genau wie unter Beispiel 20 e) angegeben verfahren. Nach der Aufarbeitung erhält man 1,7 g der o. a. Titelverbindung mit Schmp.: 165 bis 167°C

**Beispiel 21**  
Prednisolon-17-propionat-21-phenylacetat

Werden, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, 1,1 g Prednisolon-17-propionat mit 5 1,2 g Phenylessigsäure und 720 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie Pyridiniumsulfat in insgesamt 8,5 ml absolutem Pyridin umgesetzt, aufgearbeitet und die Titelverbindung rein dargestellt, so erhält man 1,1 der o. a.

Titelverbindung vom Schmp.: 168°C (aus Diethylether kristallisiert).

MS:  $m/z = 535$  ( $M + H^+$ )  
10 DC:  $R_F \approx 0,7$  (fast 0,75)

**Beispiel 22**  
Prednisolon-17-n-valerat-21-phenylacetat

Werden in gleicher Weise, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, 1,1 g Prednisolon-17-n-valerat mit 1,2 g Phenylessigsäure und 720 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie Pyridiniumsulfat in 9 ml absolutem Pyridin umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt, so erhält man (nach Chromatographie) 0,8 g der o. a. Titelverbindung mit Schmp.: 178°C (aus Diethylether).

MS:  $m/z = 563$  ( $M + H^+$ )  
20 DC:  $R_F \approx 0,75$

**Beispiel 23**  
Prednisolon-17-benzoat-21-phenylacetat

Werden, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, 1,1 g Prednisolon-17-benzoat mit 1,2 g Phenylessigsäure und 720 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie Pyridiniumsulfat in 8 ml absolutem Pyridin umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt, so erhält man nach Kristallisation mit Diisopropylether 850 mg der o. a. Titelverbindung vom Schmp.: 106°C

MS:  $m/z = 583$  ( $M + H^+$ ) DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 24**  
**Prednisolon-17,21-bis-[phenylacetat]**

Werden, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, 1,1 g Prednisolon-17-phenylacetat mit 1,2 g Phenylsäure und 730 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie Pyridiniumsulfat in 7,5 ml absolutem Pyridin umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt, so erhält man nach Digerieren mit Petrolether 1,0 g amorphes Produkt, das o. a. Titelverbindung darstellt.

MS:  $m/z = 597$  ( $M + H^+$ )  
 DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 25**

6 $\alpha$ -Methyl-prednisolon-17-propionat-21-phenylacetat

Werden, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, 2,9 6 $\alpha$ -Methyl-prednisolon-17-propionat mit 1,95 g Phenylsäure und 1,3 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie Pyridiniumsulfat (hier: 60 mg konz. Schwefelsäure + 2 ml absolutes Pyridin) in 12 ml abs. Pyridin umgesetzt (24 Stunden bei 20°C), so erhält man nach analoger Aufarbeitung und Reindarstellung (hier aber ohne Chromatographie) nach dem Anreiben mit Petrolether 1,9 g der o. a. Titelverbindung vom Schmp.: 113 bis 116°C.

MS:  $m/z = 549$  ( $M + H^+$ )  
 DC:  $R_F \approx 0,5$

**Beispiel 26**

Prednisolon-17-propionat-21-(2-thienyl)acetat

Werden, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, 1,65 g Prednisolon-17-propionat mit 1,9 g 2-Thienylsäure anstelle von Phenylsäure und 1,1 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid sowie Pyridiniumsulfat (35 g  $H_2SO_4$  + 2 ml Pyridin) in 8 ml absolutem Pyridin umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt, so erhält man nach Chromatographie und Kristallisieren aus Diethylether 800 mg

der o. a. Titelverbindung. Schmp.: 154 bis 158°C  
 MS:  $m/z = 541$  ( $M + H^+$ )  
 DC:  $R_F \approx 0,7$

**Beispiel 27**  
**Betamethason-17-n-valerat-21-phenoxycacetat**

Zu einer Lösung von 300 mg Betamethason-17-n-valerat in 2 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C und unter Rühren eine Lösung von 0,3 ml Phenoxyessigsäurechlorid (Phenoxyacetylchlorid) in 1 ml absolutem Dioxan zugetropft. Nach 5 Stunden Rühren bei 0°C (DC zeigt vollständige Bildung des gewünschten Reaktionsproduktes) gießt man in 50 ml halbgesättigte wässrige Kochsalzlösung ein. Nach 16 Stunden stehen bei 20°Cfiltriert man die ölige bis wachsartige Ausfällung über ein Faltenfilter, wäscht diese mit Wasser und nimmt diese mit Methylchlorid (oder Essigester) auf, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert im Vakuum des Lösungsmittels ab und digeriert den Rückstand mit Petrolether. Nach dem Abfiltrieren erhält man 340 mg der o. a. Titelverbindung vom Schmp. 130 bis 132°C. Aus Ethanol/Diethylether, gegebenenfalls unter Hinzufügen von Petrolether kann man das Reaktionsprodukt umkristallisieren.

MS:  $m/z = 611$  ( $M + H^+$ )  
 DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 28**

Betamethason-17-n-valerat-21-(3)-phenylpropionat

In gleicher Weise, wie in Beispiel 27 beschrieben, werden 0,3 Betamethason-17-n-valerat mit 300 mg 2-Phenylpropionsäurechlorid anstelle des Phenoxyacetylchlorids in Pyridin/Dioxan bei 0°C umgesetzt. Nach analoger Aufarbeitung und Isolierung erhält man aus Petrolether 310 mg der o. a. Titelverbindung. Schmp.: 186°C  
 MS:  $m/z = 609$  ( $M + H^+$ ) DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 29**  
**Betamethason-17-n-valerat-21-zimtsäureester**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 27 beschrieben, werden 0,3 g Betamethason-17-n-valerat mit 0,3 g Zimtsäurechlorid anstelle des Phenoxyacetylchlorids in Pyridin/Dioxan bei 0°C umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Nach Verreiben mit Diisopropylether erhält man 290 mg der o. a. Titerverbindung.

Schmp.: 147°C  
 MS:  $m/z = 607 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 30**  
**Betamethason-17-n-valerat-21-(4-methoxyzimtsäure)ester**

Wird in Beispiel 29 anstatt Zimtsäurechlorid 0,35 g 4-Methoxy-zimtsäurechlorid eingesetzt, so erhält man nach analoger Reaktionsführung, Aufarbeitung und Reindarstellung 310 mg der o. a. Titerverbindung.

MS:  $m/z = 637 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,8$

**Beispiel 31**  
**Betamethason-17-n-valerat-21-(furan-2-carbonsäure)ester**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 27 beschrieben, werden 0,3 g Betamethason-17-n-valerat mit 0,3 g Furan-2-carbonsäurechlorid anstelle des Phenoxyacetylchlorids umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Nach Digerieren mit Petrolether erhält man 315 mg der o. a. Titerverbindung. Schmp.: 135 bis 140°C  
 MS:  $m/z = 571 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,8$

30 MS:  $m/z = 595 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,75$

**Beispiel 32**  
**Dexamethason-17-n-butyrat-21-zimtsäureester**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 27 beschrieben, werden 0,3 g Dexamethason-17-n-butyrat mit 0,3 g Zimtsäurechlorid anstelle des Phenoxyacetylchlorids in Pyridin/Dioxan bei 0°C umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Nach Verreiben mit Petrolether erhält man 360 mg der o. a. Titerverbindung in amorpher Form.

MS:  $m/z = 593 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,7$

**Beispiel 33**  
**Dexamethason-17-n-butyrat-(4-methoxyzimtsäure)ester**

Wird im Beispiel 32 anstatt Zimtsäurechlorid 0,35 g 4-Methoxy-zimtsäurechlorid eingesetzt, so erhält man nach analoger Reaktionsführung, Aufarbeitung und Reindarstellung 315 mg der o. a. Titerverbindung (amorph).  
 MS:  $m/z = 623 (M + H^+)$   
 DC:  $R_F \approx 0,75$

**Beispiel 34**  
**Betamethason-17-n-valerat-21-phenylacetat**

a) In gleicher Weise, wie in Beispiel 20 b) beschrieben, werden 2,4 g Betamethason-17-valerat mit 2,4 g Phenylessigsäure, Pyridiniumsulfat (69 mg konz. Schwefelsäure in 2 ml Pyridin) sowie 1,44 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid in 12 ml absolutem Pyridin 72 Stunden bei 20°C umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Nach Kristallisation der ursprünglich wachsartigen Ausfällung aus Diethylether erhält man 1,6 g der obigen Titerverbindung. Schmp.: 178 bis 181°C  
 MS:  $m/z = 595 (M + H^+)$

DC:  $R_F \approx 0,75$

b) In gleicher Weise, wie in Beispiel 20 e) beschrieben, werden 12 g **Betamethason-17-valerat** in 200 ml **Methylenchlorid** mit 6,1 g **Phenylessigsäure**, 8,75 g **N,N'-Dicylohexylcarbodiimid** sowie 600 mg **4-Dimethylaminopyridin** 16 Stunden bei 0°C umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Durch Kristallisation aus **Diethylether** und zweimalige Umkristallisation aus **Ethanol/Methylenchlorid** + **Diethylether** erhält man 6,2 g der o. a. Titelverbindung mit den gleichen unter a) angegebenen Daten. Schmp. 178-179°C.

10 Wurde aber analog 24 Stunden bei **Zimmertemperatur** (22°C) umgesetzt, so erhält man als Hauptprodukt 8,2 g **Betamethason-17-n-valerat-11,21-bis-phenylacetat** (Kristallisation aus **Ethanol**). Schmp. 121°C;

MS:  $m/z = 713$  ( $M + H^+$ )  
DC:  $R_F \cong 0,85-0,90$

15 Aus der Mutterlauge erhält man nach **Kristallisation** aus **Diethylether** 2,8 g die o.g. Titelverbindung mit den gleichen Daten wie unter Beispiel 34a).

20 **Betamethason-17-n-valerat-21-(indol-3-essigsäure)ester**

In gleicher Weise, wie in Beispiel 20 e) beschrieben, werden 230 mg **Betamethason-17-n-valerat** in 5 ml absolutem **Methylenchlorid** mit 250 mg **Indolyl-3-essigsäure**, 180 mg **N,N'-Dicylohexylcarbodiimid** sowie 14 mg **4-Dimethylaminopyridin** 3 Tage bei 0°C umgesetzt, aufgearbeitet und rein dargestellt. Man erhält nach Anreiben des Rückstands mit **Petrolether** 175 mg der o. a. Titelverbindung. Schmp.: 120 bis 135°C (amorph)

MS:  $m/z = 634$  ( $M + H^+$ )  
DC:  $R_F \cong 0,7$

25

**Beispiel 36**  
**Dexamethason-17-n-butyrat-21-(indol-3-essigsäure)ester**

In gleicher Weise wie in Beispiel 35 bzw. Beispiel 20 e) beschrieben, werden 230 mg **Dexamethason-17-n-butyrat** anstatt des **Betamethason-17-valerats** in Beispiel 35 umgesetzt, allerdings 3 Tage bei 20°C, aufgearbeitet und isoliert. Aus **Petrolether** erhält man 180 mg der o. a. Titelverbindung in **amorpher Form**.

MS:  $m/z = 620$  ( $M + H^+$ )  
DC:  $R_F \cong 0,7$

10

**Beispiel 37**  
**Prednisolon-17-n-butyrat-21-(indol-3-essigsäure)ester**

Zu einer Lösung von 2,2 g **Prednisolon-17-n-butyrat** und 3,1 g **3-Indolessigsäure (getrocknet)** in 15 ml **absolutem Pyridin** gibt man unter Rühen und bei 20°C **Pyridiniumsulfat** (aus 56 mg konz. **Schwefelsäure** in 2,5 ml **absol. Pyridin**, gemäß Beispiel 20b). Nach 30 Minuten Rühen (20°C) gibt man 1,55 g **N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid** hinzu. Nach 48 Stunden Rühen bei 20°C zeigt das Massenspektrum  $m/z = 588$  ( $M + H^+$ ) und kein  $m/z = 431$  ( $M + H^+$ ) für das Ausgangssteroid. Nach analoger Weiterbehandlung und Aufarbeitung wie unter Beispiel 20b) erhält man nach dem Eingleßen in ca. 500 ml **halbgesättigte Kochsalzlösung** eine ölige Ausfällung, die in ein Wachs übergeht. Man dekantiert bzw. filtriert das Wachs ab, wäscht es mit Wasser und trocknet es im Exsikkator im Vakuum über  $P_2O_5$ . Nach dem Anreiben mit **Petrolether** erhält man 1,55 g der Titelverbindung als **amorphes Produkt**.

20

MS (von Wachs bzw. amorphen Material):  $m/z = 588$  ( $M + H^+$ )  
DC  $\cong 0,7$  (Hauptfleck = Hf + **wenige schwache Nebenflecke**).

Zur Reinstdarstellung wird mit **Methylenchlorid/Methanol** = 99,5:0,5 an **Kieselgel chromatographiert** (Säule: Durchmesser = 5 cm;  $h = 20$  cm). Die mit 30  $R_F \cong 0,7$  anfallenden Eluat-Fraktionen werden vereinigt und von den Lösungsmitteln durch Destillation befreit. Der Rückstand wird aus **Diethylether** zur **Kristallisation** gebracht. Man erhält 1,3 g der Titelverbindung vom

Schmp.: 144°C mit den gleichen Daten für MS und DC wie die wachsartige bzw. amorphe Titelverbindung.

Beispiel 38

5 a) Prednisolon-17-acetat-21-phenylacetat

Werden, wie in Beispiel 37 beschrieben, 0,5 g Prednisolon-17-acetat mit 0,6 g Phenyllessigsäure anstelle der 3-Indolylessigsäure, und 360 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodimid sowie 15 mg konzentrierte Schwefelsäure in 1,25 ml Pyridin (= Pyridiniumsulfat) in insgesamt 4,5 ml absolutem Pyridin bei Raumtemperatur umgesetzt, aufgearbeitet als Wachs oder amorph isoliert und (gegebenenfalls durch Chromatographie rein dargestellt), so erhält man 410 mg Prednisolon-17-acetat-21-phenylacetat, Schmp.: 170 bis 175°C (nach Digerieren mit Disopropylether)

MS: m/z = 521 (M + H<sup>+</sup>) (kristallisiert, als Wachs oder amorph)  
 DC: R<sub>F</sub> ≈ 0,7 }

In gleicher Weise, wie in Beispiel 38 a) beschrieben, werden ausgehend von (anstelle von Prednisolon-17-acetat)

20 b) Hydrocortison-17-n-butyрат das Hydrocortison-17-n-butyрат-21-phenylacetat (Ms: m/z = 551 (M + H<sup>+</sup>); R<sub>F</sub> ≈ 0,8)

25 c) Cortison-17-n-butyрат das Cortison-17-n-butyрат-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,8)

30 d) Prednison-17-n-butyрат das Prednison-17-n-butyрат-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,7)

Schmp.: 144°C mit den gleichen Daten für MS und DC wie die wachsartige bzw. amorphe Titelverbindung.

Beispiel 38

5 a) Prednisolon-17-acetat-21-phenylacetat

6α-Fluor-prednisolon-17-n-butyrat das 6α-Fluor-prednisolon-17-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,8; MS: m/z = 567 (M + H<sup>+</sup>))

10 f) 6α-Fluor-dexamethason-17-n-butyrat das 6α-Fluor-dexamethason-17-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,8; MS: m/z 599 (M + H<sup>+</sup>))

15 g) 6α-Fluor-betamethason-17-n-butyrat das 6α-Fluor-betamethason-17-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,75)

20 h) 6α,16α-Dimethyl-prednisolon-17-n-butyrat das 6α,16α-Dimethyl-prednisolon-17-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,75)

25 i) vom 17α-n-Butyrat von Reichsteins Substanz S das 17α-n-Butyrat-21-phenylacetat von Reichsteins Substanz S (R<sub>F</sub> ≈ 0,85; MS: m/z = 535 (M + H<sup>+</sup>))

30 j) Beclometason-17α-n-butyrat das Beclometason-17α-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> = ≈ 0,8)

35 k) 6α-Methyl-9α-fluor-prednisolon-17-n-butyrat das 6α-Methyl-9α-fluor-prednisolon-17-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> ≈ 0,85; MS: m/z = 581 (M + H<sup>+</sup>))

40 l) Betamethason-17-propylat das Betamethason-17-propylat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> = ≈ 0,8)

45 m) Dexamethason-17-n-butyrat das Dexamethason-17-n-butyrat-21-phenylacetat (R<sub>F</sub> = ≈ 0,75; MS = m/z = 581 (M + H<sup>+</sup>))

c) Dexamethason-17-n-valerat das Dexamethason-17-n-valerat-21-phenylacetat ( $R_F \approx 0,75$ ; MS =  $m/z = 595$  ( $M + H^+$ ))

als Öl oder Wachs amorph oder kristallisiert erhalten.

5 **Beispiel 39**  
Prednisolon-17-n-butyrat-21-phenylacetat

a) Zu einer Lösung von 2,10 g Prednisolon-17-n-butyrat und 1,20 g Phenylessigsäure in 40 ml absololutem Methylchlorid gibt man bei 0°C und Röhren 120 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,75 g Dicyclohexylcarbodiimid. Die zunächst klare Reaktionslösung trübt sich bald. Nach ca. 36 Stunden Röhren bei Zimmertemperatur zeigt eine DC-Probe kein Edukt mehr. Man bewahrt dann 2 Tage bei -15°C (Tiefkühlschrank) auf, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wascht dieses mit etwas -15°C kaltem Methylchlorid und zieht das organische Lösungsmittel im Vakuum ab. Der hinterbliebene Rückstand wird aus siedendem Diethylether zur Kristallisation gebracht und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 1,8 g der o. a. Titerverbindung mit den gleichen unter Beispiel 20(b) angegebenen Daten (MS, DC, Schmelzpunkt). Der Schmelzpunkt ist gegenüber Beispiel 20(b) um etwa 3°C höher: Schmp.: 167 bis 169°C,

b) bei einem analogen Ansatz gemäß Beispiel 31 a) wird das Methylenchlorid durch Dimethylformamid als Lösungsmittel ersetzt. Ansonsten wird genau wie unter Beispiel 39 a) angegeben, verfahren. Nach der Aufarbeitung erhält man 1,7 g der o. a. Titerverbindung mit Schmp.: 166°C

**Beispiel 40**  
Prednisolon-17-n-butyrat-21-phenylacetat

a) Eine Mischung von 216 mg Prednisolon-17-n-butyrat oder 270 mg 21-(tert-Butyldimethylsiloxy)-prednisolon-17-n-butyrat, 136 mg Phenylessigsäure, 210 mg Trifluoressigsäureanhydrid sowie 6 mg wasserfreie p-Toluolsulfinsäure wird 7 Stunden in 40 ml absolutem Toluol oder Benzol am Rückfluß gekocht. Hier nach wird in 6 %ige wäßrige Natriumbicarbonatlösung eingegossen und intensiv durchgerührt. Man wäscht mit Wasser, trocknet, zieht das Lösungsmittel ab und chromatographiert an Kieselgel (s. Beispiel 20 b)). Das bei DC =  $R_F \approx 0,7$  laufende Produkt wird aus Diethylether kristallisiert. Es ist in allen Daten mit dem unter Beispiel 20 angegebenen Reaktionsprodukt identisch.

5 b) Bei einem weiteren Ansatz werden 700 mg Prednisolon-17-n-butyrat in 20 ml absolutem Dioxan mit 1,5 g Phenylessigsäure und 0,75 ml Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Nach 30 Stunden Röhren bei 20°C röhrt man in 40 ml Wasser, das 2 g Natriumbicarbonat enthält, ein. Das erhaltene wachsartige Produkt wird nach dem Trocknen wie unter Beispiel 20 b) chromatographiert und aus Diethylether kristallisiert. Man erhält o. a. Titerverbindung mit den gleichen, wie unter Beispiel 20 b), angegebenen Daten.

10 15

10 b) Zu einer Lösung von 2,10 g Prednisolon-17-n-butyrat und 1,20 g Phenylessigsäure in 40 ml absololutem Methylchlorid gibt man bei 0°C und Röhren 120 mg 4-Dimethylaminopyridin und 1,75 g Dicyclohexylcarbodiimid. Die zunächst klare Reaktionslösung trübt sich bald. Nach ca. 36 Stunden Röhren bei Zimmertemperatur zeigt eine DC-Probe kein Edukt mehr. Man bewahrt dann 2 Tage bei -15°C (Tiefkühlschrank) auf, filtriert den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wascht dieses mit etwas -15°C kaltem Methylchlorid und zieht das organische Lösungsmittel im Vakuum ab. Der hinterbliebene Rückstand wird aus siedendem Diethylether zur Kristallisation gebracht und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhält 1,8 g der o. a. Titerverbindung mit den gleichen unter Beispiel 20(b) angegebenen Daten (MS, DC, Schmelzpunkt). Der Schmelzpunkt ist gegenüber Beispiel 20(b) um etwa 3°C höher: Schmp.: 167 bis 169°C,

20 25

20 b) bei einem analogen Ansatz gemäß Beispiel 31 a) wird das Methylenchlorid durch Dimethylformamid als Lösungsmittel ersetzt. Ansonsten wird genau wie unter Beispiel 39 a) angegeben, verfahren. Nach der Aufarbeitung erhält man 1,7 g der o. a. Titerverbindung mit Schmp.: 166°C

25 25

25 b) Zu einer Lösung von 4,32 g Prednisolon-17-n-butyrat und 3,5 g (4-(*N,N*-bis(2-chlorethyl)amino)phenyl)buttersäure (= Chlorambucil) in 30 ml absolutem Pyridin gibt man unter Röhren und bei 20°C Pyridiniumsulfat (aus 110 mg konz. Schwerelsäure in 2,5 ml abs. Pyridin hergestellt gemäß Beispiel 20 b)). Nach 20 Minuten Röhren (20°C) gibt man 3 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid hinzu.

Nach 48 Stunden Röhren bei 20°C wird mit 100 ml Essigester und 100 ml Wasser + Eis versetzt. Man bringt mit 5-N-Salzsäure (aqua.) auf pH  $\cong$  2,5 bis 3,0, wäscht die organische Phase nacheinander mit Wasser, Sodalösung (aqua.) und Wasser. Nach dem Trocknen ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Petrolether digeriert.

Man filtriert ab und trocknet das amorphe Reaktionsprodukt über  $\text{P}_2\text{O}_5$  im Vakuum. Man erhält 5,0 g der o. a. Titerverbindung, die im DC einen Hauptpeak bei  $R_F \cong 0,8$  aufweist.

**Beispiel 42**

**Prednisolon-17-n-butyryl-21-phenylacetat**

Eine Lösung von 286 mg Phenylessigsäure in 14 ml absolutem Methylenchlorid wurde bei 0°C und unter Röhren nacheinander mit 435 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodimid, 43 mg N,N-Dimethylaminopyridin sowie 700 mg Prednisolon-17-n-butyryl versetzt. Nach 18 Stunden Röhren bei 20°C wird mit 40 ml gesättigter wässriger Natrumhydrogencarbonatlösung, mit 30 ml wässriger Salzsäure (2 mol dm<sup>-3</sup>) sowie Wasser gewaschen. Die Methylenchloridphase wird im Vakuum im Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand aus Ethanol/Methylenchlorid/Diethylether kristallisiert. Man erhält 570 mg der o. a. Titerverbindung, die in allen Daten mit dem nach Beispiel 20 a) oder 20 b) erhaltenem Produkt identisch ist.

**Beispiel 43**

**Prednisolon-17-n-butyryl-21-phenylacetat**

150 mg Phenylessigsäure und 430 mg Prednisolon-17-n-butyryl werden in 3 ml abs. Methylenchlorid sowie 5 ml absolutem Pyridin gelöst und mit 0,25 ml 50 %iger Propanophosphorsäureanhydridlösung in absolutem Methylenchlorid sowie 10 mg 4-Dimethylaminopyridin versetzt. Nach 8 Stunden Röhren bei ca. 40°C (Ölbad) wird in Eiswasser, das zur Neutralisation Natriumbicarbonat enthält, eingegossen. Es wird mit Essigester extrahiert, mit wässriger  $\text{KHSO}_4$

Lösung sowie Wasser gewaschen. Nach dem Abdestillieren wird der Rückstand an Kieselgel chromatographiert. Neben Ausgangsmaterial und Prednisolon enthält eine Eluatsfraktion auch die gewünschte o. a. Titerverbindung mit den gleichen Daten, wie unter Beispiel 20 b) angegeben.

**5**

Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Petrolether digeriert.

Man erhält 5,0 g der o. a. Titerverbindung, die im DC einen Hauptpeak bei  $R_F \cong 0,8$  aufweist.

**Beispiel 44**

**Prednisolon-17-n-butyryl-21-phenylacetat**

Zu einer Lösung von 220 mg Prednisolon-17-n-butyryl in 2 ml absolutem Pyridin

10 wird bei 0°C und unter Röhren eine Lösung von 400 ml Phenylessigsäureanhydrid in 1 ml absolutem Dioxan zugetropft. Nach 5 bis 6 Stunden Röhren bei 0°C und 16 Stunden Röhren bei 20°C gießt man in 100 ml halbgesättigte wässrige Kochsalzlösung ein, isoliert die wachsartige Ausfällung über ein Faltenfilter, nimmt diese mit Methylenchlorid (oder Essigester) auf, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat, destilliert im Vakuum das Lösungsmittel ab, kristallisiert mit Diisopropylether oder Diethylether oder Petrolether, filtriert ab und kristallisiert aus Ethanol/Ether (gegebenenfalls Zusatz von Petrolether) um. Man erhält 135 mg der o. a. Titerverbindung vom Schmp.: 165°C

**20**

MS: m/z = 549 (M+H<sup>+</sup>)

DC:  $R_F \cong 0,7$

**Beispiel 45**

**Prednisolon-17-n-butyryl-21-[3,4-methylenedioxybenzoësüre]ester**

**25**

In gleicher Weise wie unter Beispiel 44 beschrieben, werden 220 mg Prednisolon-17-n-butyryl mit 280 mg 3,4-(Methylenedioxy)benzoësürechlorid oder 600 mg 3,4-(Methylenedioxybenzoësüreanhydrid anstelle des Phenylessigsäureanhydrids umgesetzt und aufgearbeitet. Man erhält 160 mg der o. a. Titerverbindung als Wachs (aus Petrolether).

**30**

MS: m/z = 579 (M+H<sup>+</sup>)

DC:  $R_F \cong 0,7$

**Beispiel 46**  
**Prednisolon-17-n-butyryl-21-phenylcarbonat**

Zu einer Lösung von 2,20 g Prednisolon-17-n-butyryl in 9 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C und unter Röhren eine Lösung von 4 ml Chlorameisensäure-phenylester in 12 ml absolutem Dioxan zugetropft, wobei eine ölige Ausfällung auftrat. Nach 7 Stunden Röhren bei 0°C gießt man in 200 ml halbgesättigte Kochsalzlösung (aqua) ein, filtriert das ausgefallene Öl über ein Faltenfilter ab, nimmt es mit Methylchlorid auf und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (35 bis 70 my) mit Methylchlorid/Methanol = 99,5:0,5. Die Fraktionen bei  $R_F \cong 0,75$  werden vereinigt und aus Disopropylether zur Kristallisierung gebracht. Man erhält 1,1 g der o.a. Titerverbindung vom Schmp.: 119°C (unscharf).

MS:  $m/z = 551$  ( $M + H^+$ )

DC:  $R_F \cong 0,7$

**Beispiel 47**  
**Prednisolon-17-n-butyryl-21-(9-fluorenylmethyl)carbonat**

In gleicher Weise, wie unter Beispiel 46 beschrieben, werden 2,20 g Prednisolon-17-n-butyryl mit 7,5 g Chlorameisensäure-(9-fluorenylmethyl)ester umgesetzt, aufgearbeitet und dargestellt. Man erhält 1,4 g der o. a. Titerverbindung als amorphes Produkt (aus Petrolether).

MS:  $m/z = 653$  ( $M + H^+$ )

DC:  $R_F \cong 0,7$

**Beispiel 48**  
**Prednisolon-17-n-butyryl-21-phenylacetat**

a) Eine Lösung von 500 mg Prednisolon-17-n-butyryl-21-mesylat (oder eine äquimolare Menge des analogen -21-p-chlor-benzolsulfonats), 145 mg Phenylessigsäure und 112 mg Triethylamin (hierbei findet intermediär

**Bildung des Triethylammoniumphenylacetats statt) in 25 ml**

Dimethylformamid (oder Acetonitril) wird 3 Stunden bei ca. 45°C (Ölbad) geführt. Hiernach wird das Dimethylformamid bzw. Acetonitril im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 30 ml Methylchlorid behandelt. Man wäscht die organische Phase hintereinander mit 1 N wäßriger Salzsäure und 4 mal mit Wasser. Nach Chromatographie gemäß Beispiel 46 und Kristallisierung aus Diethylether erhält man die o.a. Titerverbindung mit den gleichen Daten, wie unter Beispiel 20 b) angegeben.

5 Zur gleichen Titerverbindung gelangt man, wenn man 600 mg Prednisolon-17-n-butyryl-21-desoxy-21-iodid, 150 mg Phenylessigsäure, 2,5 ml Triethylamin in 25 ml Acetonitril 45 Minuten am Rückfluß kocht und wie unter a) aufgearbeitet und isoliert.

10 15 c) 600 mg Prednisolon-17-n-butyryl-21-desoxy-21-iodid werden mit 200 ml Kalium-phenylacetat (Rhone-Poulenc) in 25 ml absolutem Dimethylformamid 40 Minuten auf 100°C (Ölbad) unter Röhren erhitzt. Hiernach kühlst man ab und gießt in halbgesättigte wäßrige Kochsalzlösung ein, wobei ein abfiltrierbares Ölges Wachs ausfällt, das nach dem Abfiltrieren, Waschen mit Wasser und Trocknen (Vakuum über  $P_2O_5$ ) an Kieselgel gemäß Beispiel 46 chromatographiert wird und nach dem Kristallisieren die o. a. Titerverbindung mit den gleichen Daten wie in Beispiel 20 a) bzw. 20 b) ergibt.

20 25 Analog zu diesen Beispielen sind folgende Beispiele von Tabellen 1 und 2, wobei R(1)' die gesamte Seitenkette an der 21CH<sub>2</sub>-O-Gruppe darstellt.

30 Zur Charakterisierung der Syntheseprodukte wurden jeweils lediglich die nach den Massenspektren erhaltenen Molgewichtspeaks ( $m/z = \dots (M + H^+)$ ) ausgewertet (als Öl oder Wachs oder amorph oder kristallisiert), und in der Regel erfolgte hiernach keine Reinstdarstellung durch Kristallisation (Umkristallisation) bzw. Chromatographie.

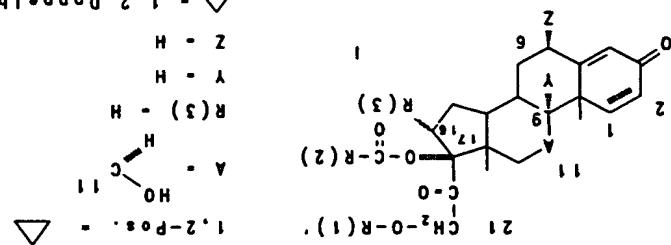
Nr.	Laut:	elignesetze(s) Carbonsäure	Verfahrens-	variante gem.	Beispiel	R(1)'	(M+H <sup>+</sup> )	592
1.2		Carbonsäure-chlorid	CH <sub>3</sub> CONH-C(=O)-	CH <sub>3</sub> CONH-C(=O)-	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6		581
1.3		CH <sub>3</sub> S-C(=O)-	CH <sub>3</sub> S-C(=O)-	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	20b, e			581
1.4		-SC(=O) <sub>2</sub> H	-SC(=O) <sub>2</sub> H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	20b, e			581
1.5		-C(=O) <sub>2</sub> H	-C(=O) <sub>2</sub> H	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	20b, e			577

94

1.1	Lautf. eingesetzte(s) Carbonsäure Nr. Carbonsäure-chlorid	Verfahrens- variante gem.	Beispiel R(2)	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}-$	570 $(\text{M} + \text{H}^+)$
-----	--	------------------------------	------------------	-----------------------------------	----------------------------------	----------------------------------

Anmerkung:  $-C_3H_7$  in den Tabellen bedeutet  $isobutyl$  ( $n$ -butylfrei)

• 1.2 Doppelb.



### Basis-C ric id: Prednisolone

Tabelle 1:

1.6	Carbonsäure-Anhydrid Carb n-säure-chlorid Lautf.	Verfrahens- variante gem. R(1)'	R(2)	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> (2 equ., Corticoid)	20b, e HO <sup>2</sup> C -CO <sup>2</sup> H	993
1.7					6 CH <sub>3</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> m o m o CH <sub>3</sub> -CO <sup>2</sup> H	549
1.8					20b, e H <sub>3</sub> C -CO <sup>2</sup> H	563

2.4	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	576,5
2.3	<chem>CC(=O)CCc1ccsc1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6	<chem>CC(=O)CCc1ccsc1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	569
2.2	<chem>CC(=O)C1=CCSC1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	20b, e	<chem>CC(=O)C1=CCSC1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	555

50

2.1	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6	<chem>CC(=O)c1ccsc1</chem>	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	541

• -n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (n-butyrate)  
Anmerkung: R(2) in Tabelle 131 aus 13

▽ = 1,2 Doppelb.

1 = H

Y = H

Z = H

R(3) = H

A = H

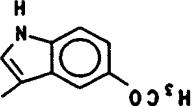
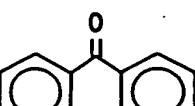
21 = O

21 = C-O

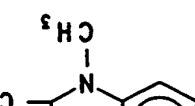
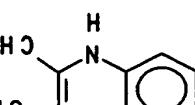
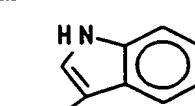
21 = C-O-C(=O)-R(2)

21 = O-C(=O)-R(3)

21 = O

2.17		$\text{H}_3\text{CO}$	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	20b, e	$-\text{C}_3\text{H}_7$	618
2.16		$\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CO}_2\text{H}$	20b, e	$-\text{C}_3\text{H}_7$	639

54

2.15		$\text{CH}_3$	$\text{CO}_2\text{H}$	20b, e	$-\text{C}_3\text{H}_7$	588
2.14		$\text{CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	20b, e	$-\text{C}_3\text{H}_7$	602
2.13		$\text{CO}_2\text{H}$	$\text{CO}_2\text{H}$	20b, e	$-\text{C}_3\text{H}_7$	574

53

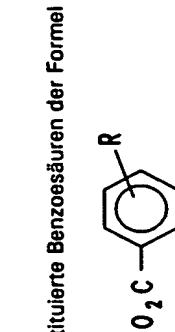
2.22		20b, e	-C3H <sub>7</sub>	578
2.21		20b, e	-C3H <sub>7</sub>	600
	Carbonsäure-chlorid variante gem. Beispiel	R(2)	(R1)'	(M+H <sub>+</sub> )

56

2.20		20b, e	-C3H <sub>7</sub>	586
2.19		6	-C3H <sub>7</sub>	587
	Carbonsäure-anhydrid variante gem. Beispiel	R(2)	(R1)'	(M+H <sub>+</sub> )

55

A) Folgende Carbonsäuren der Formel I V bzw. deren aktivierte Derivate, kommen als Ausgangssubstanzen beispielsweise in Frage:



10 R = (ein- oder mehrfach) substituiertes Alkoxy, Methylendioxy, Acylamino, Dialkylamino, Fluor, Chlor, Mercaptalkyl, Phenoxy, Alkyl, Dialkylamino, Amino:

15 2-, 3- oder 4-Methoxy-benzoësäure; 2-, 3- oder 4-Chlor-benzoësäure; Fluor-benzoësäure; 2,4-, 3,4- oder 2,6-Difluor- oder dichlor-benzoësäure; 2-, 3- oder 4-Methyl-benzoësäure; 3,5-Dimethylbenzoësäure; 3- oder 4-Trifluorbenzoësäure; 4-Acetaminobenzoësäure, 4-Acetaminomethyl-benzoësäure, 4-(t-Butoxy)-benzoësäure; 4-t-Butyl-benzoësäure; 3,4-Methylenedioxy-benzoësäure; 2,3-, 3,5- oder 2,6-Dimethoxybenzoësäure; 2,3,4-Trimethoxybenzoësäure; 4-BOC-amino-benzoësäure; 4-Mercaptomethyl-benzoësäure; 4-Phenoxy-benzoësäure; 4-Amino-benzoësäure (PABA); 4-(Dimethylamino)-benzoësäure;

2. Heteroaromatische Carbonsäuren

25 substituierte Pyridincarbonsäuren, vorzugsweise 2-Mercaptomethyl-nicotinsäure; 2-Chlor-nicotinsäure, 2-Fluor-nicotinsäure; Methoxy-nicotinsäure; 6-Chlor-nicotinsäure; 6-Acetamido-nicotinsäure; Pyrazin-2-carbonsäure; 6,6'-Dithiodinicarboxinsäure; 2-Methylnicotinsäure;

Thiophen-2- oder -3-carbonsäure; 5- oder 4-Methylthiophen-2- oder -3-carbonsäure; 5- oder 4-Chlorthiophen-2- oder -3-carbonsäure; Furan-2- oder -3-carbonsäure; 5-Chlor- und 5-Methyl-furan-2-carbonsäuren; 5-Nitro-furan-2-carbonsäure, Furan-2,5-dicarbonsäure;

5 Pyrrol-2-carbonsäure; Imidazol-2-carbonsäure; 3-Isopropoxy-thiophen-5-carbonsäure; 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäure;

3. Aryl- und Heteroarylsäuren und Analoge bzw. Homologe

10 a.) nicht annellierte Säuren

15 Phenolessigsäure; 2-Methyl- oder 3-Methyl- oder 4-Methyl-phenolessigsäure, 4-(t-Butyl)-phenolessigsäure; 2-Chlor- oder 3-Chlor- oder 4-Chlor-phenolessigsäure; 2,6-Dichlor- oder 3-Fluor- oder 4-Fluor-3,4-Dichlorphenylessigsäure; 2,6-Difluor-phenylessigsäure; 2-Nitro- oder 3-Nitro-phenylessigsäure; 2,4-Dinitro-phenylessigsäure; 2-Methoxy- oder 3-Methoxy- oder 4-Methoxy-phenylessigsäure; 4-Benzoyloxy-phenylessigsäure; 3-Chlor-4-methoxy-phenylessigsäure; 3-Brom-4-methoxy-phenylessigsäure; 3-Nitro-4-methoxy-phenylessigsäure; 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäure; 2,3,4-Trimethoxy-phenylessigsäure; 3,4-Methylenedioxy-phenylessigsäure; 3-Phenoxy-phenylessigsäure; 4-Biphenylessigsäure; 3-Acetamino-phenylessigsäure; 3-(N)-BOC-amino-phenylessigsäure; 4-Formylamino-phenylessigsäure; 3-(N,N-Dimethylamino-phenylessigsäure; 3-(N)-BOC-amino-

20 4-Benzoyloxy-phenylessigsäure; 4-(2-Methoxybenzoyloxy)-phenylessigsäure; 4-(4-Fluorbenzoyloxy)-phenylessigsäure; 2-(Thiazol-4-yl)-essigsäure; 2-(Thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoessigsäure;

3-Phenyl-propionsäure; D,L-2-Phenyl-propionsäure; 3-[4-Methyl-phenyl]-propionsäure, 3-[4-Chlor- oder 4-Fluor- oder 4-Methoxy-phenyl]-propionsäuren; (S)-(+)-2-Phenylpropionsäure; (R)-(-)-2-Phenylpropionsäure; 4-Phenyl-buttersäure; Phenoxycetosigsäure und Derivate (Substituenten im Phenylanteil); cis- oder (bevorzugt) trans-Zimtsäure; 2-, 3- oder 4-Methoxy-zimtsäure; 4-Ethoxy-zimtsäure; 3,4-Dimethoxyzimtsäure; 3,4,5-Trimethoxyzimtsäure; 4-Fluor-zimtsäure; 3- oder 4-Chlor-zimtsäure; 3-Brom-zimtsäure; 2- oder 3-Nitro-zimtsäure; 4-Cyan-zimtsäure; 4-Isopropyl-zimtsäure; 4-(t-Butyl)-zimtsäure, 2- oder 4-Trifluormethyl-zimtsäure; D,L- oder (S)- oder (R)-2-(4-Isobutylphenyl)-propionsäure (Ibufenac); Phenylmercaptoacetic acid; Phenylpropionsäure; 2-Methyl-3-(4-tetradecyloxyphenyl)-2-propenoic acid (MTPA); 3-(4-Crotyloxyphenyl)propionsäure; 4-Dodecylbenzoyl-essigsäure (DBAA); Benzoylacrylicsäure; Chlorambucil; 3,4,5-Trimethoxy-benzoylacrylicsäure; 2-(4-[Thiazol-2-yl]phenyl)propionsäure; 2-(Xanthan-oxy)essigsäure; 2-Phenyl-cyclopropan-carbonsäuren (trans); 3-(Phenylmercapto)acrylicsäure; (4-Phenyl)buttersäure;

2-Thienylessigsäure; 3-Thienylessigsäure; N-Methylpyrrol-2-carbonsäure; Furylessigsäure; 2-, 3- oder 4-Pyridyl-essigsäure; 3-(2-Furyl)acrylicsäure; 3-(2-Thienyl)acrylicsäure; 3-(3-Thienyl)acrylicsäure; 3-(4- oder 2-Pyridyl)acrylicsäure; 3-(2-Thienyl)propionsäuren; 3-(2-Furyl)propionsäure; 3-(4-Imidazolyl)acrylicsäure; (N-Methyl)pyrrol-2-yl-essigsäure;

b.) **Annellierte Säuren**

Indol-2-carbonsäure; Indol-3-carbonsäure; Indol-4-carbonsäure; (N-Methyl)-Indol-2-carbonsäure; 2- oder 1-Naphthalin-carbonsäure;

2- oder 3- oder 4-Cholinolincarbonsäure; Xanthen- $\sigma$ -carbonsäure; 1-Fluorencarbonsäure; 9-Fluoren-4-carbonsäure;

3-Indolyl-essigsäure; 2-Indolyl-essigsäure; (N-Methyl)-2- oder -3-indolyl-essigsäure; 3-(3-Indolyl)-propionsäure; 3- oder 2-Indolyl-acrylicsäure (auch (N-Methyl)-(2-Methyl-3-indolyl)-essigsäure, 3,4-(Methylenedioxy)-phenylessigsäure; 3,4-(Methylenedioxy)-zimtsäure; Indol-3-buttersäure; (5-Methoxyindol-3-yl)essigsäure; Naphthyl-1- oder -2-essigsäure; Pyrazin-2-carbonsäure; Flavon-8-essigsäure und 5,6-Dimethylxanthan-4-essigsäure (die hieraus hergestellten Corticoid-21-carbonsäureester könnten auch antitumorale Wirkung zeigen L. L. Thomsen et al.: Cancer Chemother, Pharmacol. 31, 151ff. (1992).

B) Folgende Chlorameisensäureester (Halogenformate) der Formel III kommen als Ausgangssubstanzen beispielweise in Frage:

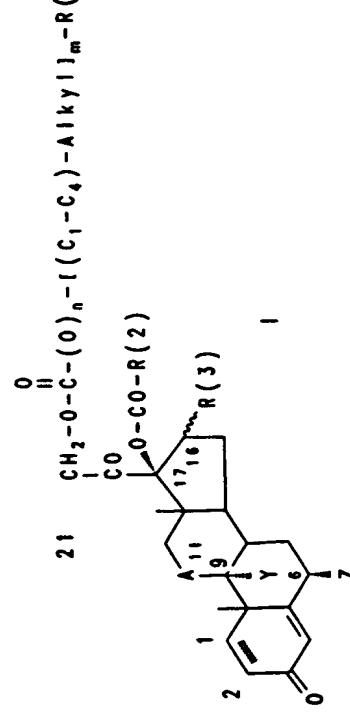
Chlorameisensäure-phenylester  
Chlorameisensäure-benzylester  
Chlorameisensäure-4-bromphenoylester  
Chlorameisensäure-( $\alpha$ -chlor-2-fluorbenzylester)  
Chlorameisensäure-4-chlorphenoylester  
Chlorameisensäure-[1-(9-fluorenyl)ethylester  
Chlorameisensäure-4-fluorphenoylester  
Chlorameisensäure-4-methoxyphenoylester  
Chlorameisensäure-2-Nitrophenoylester  
Chlorameisensäure-p-tolylester

Mono- oder Bis-chlorameisensäureester von 1.: 2,5-Bis-(hydroxymethyl)-furan von 2.: 2,6-Bis-(hydroxymethyl)pyridin Chlorameisensäureester von 2-Hydroxymethylfuran

30 Indol-2-carbonsäure; Indol-3-carbonsäure; Indol-4-carbonsäure; (N-Methyl)-Indol-2-carbonsäure; 2- oder 1-Naphthalin-carbonsäure;

## Patentansprüche

1. Corticoid-17,21-dicarbonsäureester sowie Corticoid-17-carbonsäureester-21-kohlensäureester der Formel I



5 In weicher bedeuten:

A CHO und CHCl in beliebiger sterischer Anordnung, CH<sub>2</sub>, C=O, 9(11)-Doppelbindung

Y Wasserstoff, Fluor, Chlor

Z Wasserstoff, Fluor, Methyl

10 R(1) gegebenenfalls substituiertes oder annelliertes Aryl, Hetaryl, wobei Alkyl gesättigt, einfach oder mehrfach ungesättigt, durch weitere Alkylgruppen verzweigt, durch Heteroatome O, S, N insertiert oder substituiert ist,

n Null oder 1,

m Null oder 1,

R(2) lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl,

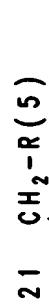


R(3) Wasserstoff,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Methyl.

2. Corticoid-17,21-dicarbonsäureester sowie Corticoid-17-carbonsäureester-21-kohlensäureester I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R(1), A, Y, Z, R(3) und R(4), wie in Anspruch 1 definiert sind und daß R(2) lineares oder verzweigtes (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl,



3. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man a) eine Verbindung der Formel II,



10

15

20 In der R(5) gleich OH ist und die übrigen Substituenten die oben angegebenen Bedeutungen haben,

a) mit einer aktivierten Carbonsäure der Formel III, vorzugsweise einem Halogenid oder Anhydrid oder Azolid,

25



umsetzt, wobei bedeutet:

n Null,

m Null oder 1, und

[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl] und R(1) die oben angegebenen Bedeutungen haben und

63 H0E-33/F 301

R(6) Cl, Br, OI-CO-(O<sub>n</sub>-[C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>]-Alkyl]<sub>m</sub>-R(1)]<sub>1</sub>, -O-C(O)-CF<sub>3</sub> oder ein anderes aktiviertes Säureradikal, oder

a 2) mit einem Halogenformat der Formel III,

5 In der

n 1,

m Null oder 1,

[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl] und R(1) die oben angegebenen Bedeutungen haben und

R(6) Cl, Br, J bedeuten, oder

10

a 3) mit einer Carbonsäure der Formel III selbst, in der

R(6) OH und

n Null sind,

und die weiteren Substituenten bei Formel III angegeben sind,

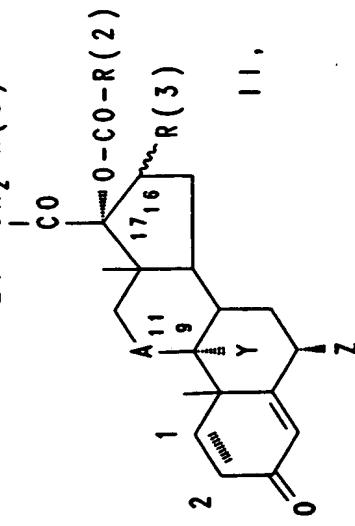
15

In Gegenwart Wasser abspaltender Reagenzien (DCCI etc.) umsetzt

oder daß man

20 b) Verbindungen der Formel II,

21  $\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{R}(5) \\ | \\ \text{CO} \end{array}$



25

in der R(5) = Br, J, eine Sulfonsäurearyl- oder -alkylestergruppierung ist und die weiteren Substituenten die bei Formel I angegebenen Bedeutung haben, mit einem Salz, vorzugsweise K- oder Na-Salz oder einem Trialkylammoniumsalz, einer Carbonsäure der Formel III,

64 H0E 93/F 301

R(6)-CO-(O)<sub>n</sub>-[C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>]-Alkyl]<sub>m</sub>-R(1) III

In der

R(6) (MeO)<sup>-</sup> und

10 n Null bedeuten,

und die weiteren Substituenten die bei Formel III angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, wobei Me vorzugsweise das Kation eines Alkalisalzes oder eines Trialkylammoniumsalzes ist.

4. Medikament zur Behandlung von Dermatosen insbesondere entzündlichen und allergischen, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt einer Verbindung I nach Anspruch 1.

20

5. Verfahren zum Behandeln von Dermatosen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1, kombiniert mit pharmazeutisch üblichen Zusatzstoffen, auf die befallene Hautstelle aufträgt.

6. Verwendung einer Verbindung I nach Anspruch 1 zum Herstellen eines Medikaments zur Behandlung von Dermatosen.

30



Creation date: 05-07-2004

Indexing Officer: DTURNER2 - ANJANETTE TURNER

Team: OIPEBackFileIndexing

Dossier: 08897455

Legal Date: 11-30-1994

No.	Doccode	Number of pages
1	IDS	2
2	1449	1
3	FOR	48
4	NPL	8
5	NPL	1
6	NPL	12
7	NPL	1

Total number of pages: 73

Remarks:

Order of re-scan issued on .....